

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VEYVONDI 650 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
VEYVONDI 1300 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

VEYVONDI 650 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně vonicogum alfa 650 mezinárodních jednotek (IU).

Po rekonstituci s 5 ml dodaného rozpouštědla obsahuje přípravek VEYVONDI vonicogum alfa přibližně 130 IU/ml.

VEYVONDI 1300 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně vonicogum alfa 1300 mezinárodních jednotek (IU).

Po rekonstituci s 10 ml dodaného rozpouštědla obsahuje přípravek VEYVONDI vonicogum alfa přibližně 130 IU/ml.

Specifická aktivita přípravku VEYVONDI je přibližně 110 IU VWF:RCo/mg bílkoviny. Účinnost VWF (IU) se měří pomocí testu aktivity ristocetinového kofaktoru (VWF: RCo) podle Evropského lékopisu. Aktivita ristocetinového kofaktoru rekombinantního lidského von Willebrandova faktoru byla stanovena v porovnání s mezinárodním standardem pro koncentrát von Willebrandova faktoru (WHO).

Vonicog alfa je purifikovaný rekombinantní lidský von Willebrandův faktor (rVWF). Vyrábí se technologií rekombinantní DNA (rDNA) v buněčné linii ovariálních buněk čínského křečička (Chinese Hamster Ovary, CHO) bez použití jakéhokoli exogenního proteinu lidského nebo zvířecího původu do procesu buněčné kultivace, purifikace nebo formulace konečného přípravku.

Přípravek obsahuje pouze stopová množství lidského rekombinantního koagulačního faktoru VIII ($\leq 0,01$ IU FVIII/IU VWF: RCo) stanovená pomocí chromogenního testu pro faktor VIII (FVIII) podle Evropského lékopisu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička s 650 IU v prášku obsahuje 5,2 mg sodíku.

Jedna injekční lahvička s 1300 IU v prášku obsahuje 10,4 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek je bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

Rozpouštědlo je čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence a léčba krvácení nebo krvácení při operaci u dospělých (věk 18 let a starší) s von Willebrandovou chorobou (VWD), pokud je léčba desmopressinem (DDAVP) samotným neúčinná nebo není indikována.

Přípravek VEYVONDI se nemá používat k léčbě hemofilie A.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba von Willebrandovy choroby (VWD) se má provádět pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou poruch hemostázy.

Dávkování

Dávka a frekvence podávání se musí individuálně přizpůsobit podle klinického posouzení a na základě tělesné hmotnosti pacienta, typu a závažnosti krvácivých příhod/chirurgické intervence a na základě sledování příslušných klinických a laboratorních hodnot. Dávku vycházející z tělesné hmotnosti může být nutné upravit u pacientů s podváhou nebo nadváhou.

Obecně 1 IU/kg (VWF:RCo/přípravku VEYVONDI/vonikogu alfa) zvýší hladinu VWF:RCo v plazmě o 0,02 IU/ml (2 %).

Hemostázu nelze zajistit, dokud koagulační aktivita faktoru VIII (FVIII:C) není alespoň 0,4 IU/ml (≥ 40 % normální aktivity). V závislosti na počátečních hladinách FVIII:C pacienta povede jedna infuze rVWF u většiny pacientů ke zvýšení aktivity endogenního FVIII:C nad 40 % do 6 hodin a dále udrží tuto hladinu po dobu až 72 hodin po infuzi. Dávka a délka trvání léčby závisejí na klinickém stavu pacienta, typu a závažnosti krvácení a na hladinách VWF:RCo i FVIII:C. Pokud má pacient počáteční hladinu FVIII:C v plazmě < 40 % nebo není známa a ve všech situacích, kdy je třeba rychle upravit hemostázu, například při léčbě akutního krvácení, těžkého traumatu nebo neodkladné operace, je pro dosažení hemostatické hladiny FVIII:C v plazmě nezbytné s první infuzí přípravku VEYVONDI podat přípravek s rekombinantním faktorem VIII.

Pokud však okamžité zvýšení hladiny FVIII:C není nutné nebo je počáteční hladina FVIII:C pro zajištění hemostázy dostačující, může lékař rozhodnout o vynechání souběžného podání rFVIII s první infuzí přípravku VEYVONDI.

Aby v případě velkých krvácivých příhod nebo velkých operací, které vyžadují opakované, časté infuze, nedošlo k nadměrnému zvýšení hladiny FVIII:C, doporučuje se sledovat hladiny FVIII:C a podle toho rozhodnout, zda je při následných infuzích nutné podávat rFVIII.

Léčba krvácivých příhod (léčba dle potřeby)

Zahájení léčby:

První dávka přípravku VEYVONDI má být 40 až 80 IU/kg tělesné hmotnosti. Má se dosáhnout substitučních hladin VWF:RCo $> 0,6$ IU/ml (60 %) a FVIII:C $> 0,4$ IU/ml (40 %). Pokyny pro dávkování k léčbě malých a velkých krvácení jsou uvedeny v tabulce 1.

Pro kontrolu krvácení se má přípravek VEYVONDI podávat s rekombinantním faktorem VIII v případě, že jsou hladiny FVIII:C < 40 % nebo nejsou známy. Dávka rFVIII se má vypočítat podle rozdílu mezi počáteční hladinou FVIII:C v plazmě pacienta a požadovanou maximální hladinou FVIII:C, aby se dosáhlo odpovídající hladiny FVIII:C založené na přibližné střední recovery 0,02 (IU/ml)/(IU/kg). Po podání celé dávky přípravku VEYVONDI má do 10 minut následovat podání rFVIII.

Výpočet dávky:

Dávka přípravku VEYVONDI [IU] = dávka [IU/kg] × tělesná hmotnost [kg]

Následné infuze:

Infuze následné dávky 40 IU až 60 IU/kg přípravku VEYVONDI se má podávat každých 8 až 24 hodin podle rozmezí dávek uvedených v tabulce 1 nebo tak dlouho, jak je to z klinického hlediska nutné. U velkých krvácivých příhod udržujte minimální hladiny VWF:RCo vyšší než 50 % tak dlouho, jak je považováno za nezbytné.

Podle zkušeností z klinických hodnocení zůstanou hladiny endogenního FVIII po substituci VWF v normálu nebo téměř v normálu po dobu, kdy se pokračuje v podávání přípravku VEYVONDI.

Tabulka 1. Dávkování doporučené k léčbě malých a velkých krvácení

Krvácení	Počáteční dávka ^a (IU VWF:RCo/kg tělesné hmotnosti)	Následná dávka
Malé (např. epistaxe, krvácení v dutině ústní, menoragie)	40 až 50 IU/kg	40 až 50 IU/kg každých 8 až 24 hodin (nebo tak dlouho, jak je to z klinického hlediska považováno za nezbytné)
Velké^b (např. závažná nebo refrakterní epistaxe, menoragie, gastrointestinální krvácení, trauma centrálního nervového systému, hemartros nebo traumatické krvácení)	50 až 80 IU/kg	40 až 60 IU/kg každých 8 až 24 hodin po dobu přibližně 2–3 dní (nebo tak dlouho, jak je to z klinického hlediska považováno za nezbytné)

^aPokud se podává rFVIII, přečtěte si pokyny k rekonstituci a podávání v příbalové informaci rFVIII.

^bKrvácení může být považováno za velké, pokud je buď nezbytná, nebo potenciálně indikována transfuze erytrocytů, nebo pokud ke krvácení dojde na anatomicky kritickém místě (např. intrakraniální nebo gastrointestinální krvácení).

Prevence krvácení/hemoragie a léčba v případě elektivní operace

Před operací:

U pacientů s nedostatečnou hladinou FVIII se 12–24 hodin před zahájením elektivní operace podá dávka 40–60 IU/kg přípravku VEYVONDI (předoperační dávka), aby předoperační endogenní hladiny FVIII byly minimálně 0,4 IU/ml u malé operace a minimálně 0,8 IU/ml u velké operace.

K prevenci nadměrného krvácení v případě elektivní operace je třeba během 3 hodin před zahájením chirurgického výkonu vyšetřit hladiny FVIII:C. Pokud jsou hladiny FVIII:C na doporučené minimální cílové hladině 0,4 IU/ml u malé operace a operace v dutině ústní a 0,8 IU/ml u velké operace, je třeba během 1 hodiny před výkonem podat dávku přípravku VEYVONDI samotného.

Pokud hladiny FVIII:C nejsou na doporučených cílových hodnotách, je třeba ke zvýšení hladin VWF:RCo a FVIII:C spolu s vonikogem alfa podat během 1 hodiny před výkonem také rFVIII. Doporučené cílové hladiny FVIII:C jsou uvedeny v tabulce 2. Dávka závisí na hladinách VWF a FVIII pacienta, typu a závažnosti předpokládaného krvácení.

Tabulka 2. Doporučené cílové maximální hladiny VWF:RCo a FVIII:C v plazmě, které mají být dosaženy před operací k prevenci nadměrného krvácení během operace a po operaci

Typ operace	Cílová maximální hladina VWF:RCo v plazmě	Cílová maximální hladina FVIII:C v plazmě ^a	Výpočet dávky rVWF (která se má podat během 1 hodiny před operací) (požadované IU VWF:RCo)
Malá	0,50–0,60 IU/ml	0,40–0,50 IU/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{tělesná hmotnost (kg)}/\text{IR}^c$
Velká	1 IU/ml	0,80–1 IU/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{tělesná hmotnost (kg)}/\text{IR}^c$

^a Další rFVIII může být nutný k dosažení doporučených cílových maximálních hladin FVIII:C v plazmě. Dávkování se má řídit podle hodnoty IR.

^b Δ = cílová maximální hladina VWF:RCo v plazmě – počáteční hladina VWF:RCo v plazmě

^c IR = přírůstková recovery (Incremental Recovery) naměřená u subjektu. Není-li hodnota IR k dispozici, předpokládá se IR 0,02 IU/ml na IU/kg.

Během operace a po operaci:

Po zahájení chirurgického výkonu se mají monitorovat hladiny VWF:RCo a FVIII:C v plazmě a intraoperační a pooperační režim substituce je třeba individuálně upravit v souladu s farmakokinetickými výsledky, intenzitou a dobou trvání nezbytné hemostatické kontroly a standardy péče zdravotnického zařízení. Frekvence dávkování přípravku VEYVONDI při pooperační substituci se má obecně pohybovat v rozmezí dvakrát denně až každých 48 hodin. Léčebná doporučení pro následné udržovací dávky jsou uvedena v tabulce 3.

Tabulka 3. Doporučené cílové minimální hladiny VWF:RCo a FVIII:C v plazmě a minimální doba trvání léčby pro následné udržovací dávky k prevenci nadměrného krvácení po operaci

Typ operace	VWF:RCo		FVIII:C		Minimální doba trvání léčby	Frekvence podávání
	Cílová minimální hladina v plazmě		Cílová minimální hladina v plazmě			
	Až do 72 hod. po operaci	Po 72 hod. po operaci	Až do 72 hod. po operaci	Po 72 hod. po operaci		
Malá	≥ 0,30 IU/ml	-	> 0,40 IU/ml	-	48 hodin	Každých 12–24 h/každý druhý den
Velká	> 0,50 IU/ml	> 0,30 IU/ml	> 0,50 IU/ml	> 0,40 IU/ml	72 hodin	Každých 12–24 h/každý druhý den

Profylaktická léčba

K zahájení dlouhodobé profylaxe krvácení u pacientů s VWD je třeba zvážit podávání 40 až 60 IU/kg přípravku VEYVONDI dvakrát týdně. V závislosti na stavu pacienta a na klinické odpovědi, včetně průlomového krvácení, mohou být nutné vyšší dávky (nepřekračující 80 IU/kg) nebo vyšší frekvence podávání (až třikrát týdně).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku VEYVONDI u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek VEYVONDI je určen k intravenóznímu podání. Před podáním je třeba rekonstituovaný přípravek vizuálně zkontrolovat.

Rychlost podávání má být dostatečně pomalá, aby se zajistil komfort pacienta, maximálně do výše 4 ml/min. Pacienta je nutno sledovat, zda nemá bezprostřední reakci. Jestliže se vyskytne jakákoli reakce, jako například tachykardie, která by mohla souviset s podáváním přípravku, je nutné podle klinického stavu pacienta rychlost infuze snížit nebo podávání zastavit.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známa alergická reakce na myší nebo křeččí bílkoviny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s aktivním krvácením se v první linii léčby a v závislosti na hladinách aktivity FVIII doporučuje přípravek VEYVONDI podávat souběžně s přípravkem s FVIII (viz bod 4.2).

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivní reakce

Vyskytly se hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe). Pacienty a/nebo poskytovatele péče je třeba informovat o časných známkách hypersenzitivních reakcí, které mohou mimo jiné zahrnovat tachykardii, tíseň na hrudi, sípot a/nebo akutní respirační tíseň, hypotenzi, generalizovanou kopřivku, pruritus, rinokonjunktivitidu, angioedém, letargii, nauzeu, zvracení, parestezii, neklid, a mohou progredovat do anafylaktického šoku. V případě šoku je nutné dodržovat standardní lékařský postup pro léčbu šoku.

Po celé období infuze je třeba pacienty podrobně monitorovat a pečlivě sledovat výskyt jakýchkoli příznaků. Pokud se vyskytnou známky a příznaky závažných alergických reakcí, okamžitě ukončete podávání přípravku VEYVONDI a poskytněte odpovídající podpůrnou léčbu.

Musí být dostupná adekvátní lékařská péče a opatření k okamžitému použití při potenciální anafylaktické reakci, zejména u pacientů s alergickými reakcemi v anamnéze.

Přípravek VEYVONDI obsahuje stopová množství myšího imunoglobulinu G (MuIgG) a křeččích proteinů (množství menší než nebo rovnající se 2 ng/IU přípravku VEYVONDI). U pacientů léčených tímto přípravkem se mohou rozvinout hypersenzitivní reakce na tyto savčí proteiny nehumánního původu. Přípravek VEYVONDI obsahuje stopová množství rekombinantního koagulačního faktoru VIII.

Trombóza a embolizace

Existuje riziko výskytu trombotických příhod, zejména u pacientů se známými klinickými nebo laboratorními rizikovými faktory trombózy včetně nízkých hladin ADAMTS13. Proto se musí u rizikových pacientů sledovat časně známky trombózy a v souladu s platnými doporučeními a standardní péčí je třeba zavést profylaktická opatření proti tromboembolizaci.

U pacientů vyžadujících časté dávky přípravku VEYVONDI v kombinaci s rekombinantním faktorem VIII je nutné monitorovat hladinu aktivity FVIII:C v plazmě, aby se předešlo setrvalé nadměrné hladině FVIII:C v plazmě, která může zvyšovat riziko trombotických příhod. Při podávání FVIII souběžně s přípravkem VEYVONDI je třeba používat přípravek obsahující pouze čistý FVIII. Kombinace s přípravkem FVIII, který obsahuje také VWF, představuje další riziko trombotických příhod.

Neutralizační protilátky (inhibitory)

U pacientů s VWD, zejména 3. typu, se mohou rozvinout neutralizační protilátky (inhibitory) proti von Willebrandovu faktoru. Pokud není dosaženo očekávané hladiny (VWF:RCo) v plazmě nebo pokud není odpovídající dávkou dosaženo kontroly krvácení, je třeba provést příslušný test ke stanovení

přítomnosti inhibitoru von Willebrandova faktoru. U pacientů s vysokými hladinami neutralizačních protilátek proti VWF nemusí být léčba von Willebrandovým faktorem účinná a k zajištění hemostázy je třeba zvážit jiné možnosti léčby.

Léčba pacientů s VWD, kteří mají vysoké titry vazebných protilátek (vyvolané předchozí léčbou pdVWF), může vyžadovat vyšší dávku k překonání účinku vazebných protilátek a klinická opatření při léčbě takových pacientů by mohla spočívat v podání vyšších dávek vonikogu alfa na základě FK údajů jednotlivých pacientů.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 5,2 mg sodíku v jedné injekční lahvičce s 650 IU nebo 10,4 mg sodíku v jedné injekční lahvičce s 1 300 IU, což odpovídá 2,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku, za předpokladu tělesné hmotnosti 70 kg a dávky 80 IU/kg tělesné hmotnosti. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou známy žádné interakce přípravků obsahujících lidský von Willebrandův faktor s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Reprodukční studie na zvířatech nebyly s přípravkem VEYVONDI provedeny.

Těhotenství

Zkušenosti s léčbou těhotných nebo kojících žen nejsou k dispozici. Přípravek VEYVONDI se má podávat těhotným ženám pouze tehdy, pokud je jasně indikován, přičemž je nutno brát v úvahu, že porod představuje zvýšené riziko krvácivých příhod u těchto pacientek.

Kojení

Není známo, zda se přípravek VEYVONDI vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto se má přípravek VEYVONDI podávat kojícím ženám s deficitem von Willebrandova faktoru pouze tehdy, pokud je jasně indikován. Lékaři musí zvážit potenciální rizika a předepsat přípravek VEYVONDI pouze v případě, kdy je to nutné.

Fertilita

Účinky přípravku VEYVONDI na fertilitu nebyly stanoveny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek VEYVONDI nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Během léčby přípravkem VEYVONDI se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky: Hypersenzitivita nebo alergické reakce, tromboembolické příhody, tvorba inhibitorů proti VWF.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích, v poregistračních studiích bezpečnosti nebo získané na základě hlášení po uvedení na trh.

Kategorie frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

Tabulka 4. Souhrn nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích, v poregistračních studiích bezpečnosti nebo získaných na základě hlášení po uvedení na trh s přípravkem VEYVONDI u von Willebrandovy choroby

Třída orgánových systémů (SOC) dle MedDRA	Nežádoucí účinek podle preferovaného termínu (PT)	Kategorie frekvencí podle subjektu	Počet a frekvence podle subjektu ^a (N = 100) n (%)
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté	12 (12,00)
	Závrať	Časté	3 (3,00)
	Vertigo	Časté	2 (2,00)
	Dysgeuzie	Časté	1 (1,00)
	Tremor	Časté	1 (1,00)
Srdeční poruchy	Tachykardie	Časté	1 (1,00)
Cévní poruchy	Hluboká žilní trombóza	Časté	1 (1,00)
	Hypertenze	Časté	1 (1,00)
	Návaly horka	Časté	1 (1,00)
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	Časté	3 (3,00)
	Nauzea	Časté	3 (3,00)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Generalizovaný pruritus	Časté	2 (2,00)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Hrudní diskomfort	Časté	1 (1,00)
	Parestzie v místě infuze	Časté	1 (1,00)
	Reakce spojená s infuzí (včetně tachykardie, zrudnutí, vyrážky, dyspnoe, rozmazaného vidění)	Není známo	
Vyšetření	Inverze T vlny na elektrokardiogramu	Časté	1 (1,00)
	Zvýšená srdeční frekvence	Časté	1 (1,00)

^a **Frekvence podle subjektu:** Celkový počet subjektů, u nichž došlo k nežádoucím účinkům (souvisejícím nebo nesouvisejícím), vydělený celkovým počtem subjektů (N) a vynásobený 100. Není známo: z dostupných údajů nelze určit (pozorováno během sledování po uvedení na trh).

Popis vybraných nežádoucích účinků

V klinických studiích byl hlášen jeden případ klinicky asymptomatické hluboké žilní trombózy (HŽT) u subjektu, který v chirurgické studii podstoupil totální náhradu kyčelního kloubu.

Kromě toho byl z postmarketingu spontánně hlášen jeden případ hluboké žilní trombózy u staršího pacienta.

Hypersenzitivita

Existuje možnost rozvoje hypersenzitivních nebo alergických reakcí (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodavou bolest v místě podání infuze, třesavku, zrudnutí, rinokonjunktivitidu, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, tíseň na hrudi, brnění, zvracení, sípot), které mohou v některých případech progredovat do anafylaxe (včetně šoku).

U pacientů s von Willebrandovou chorobou, zejména 3. typu, se mohou velmi vzácně rozvinout neutralizační protilátky (inhibitory) proti von Willebrandovu faktoru. Pokud se takové inhibitory objeví, může se tento stav projevit jako nedostatečná klinická odpověď. Takové protilátky se mohou objevit v úzké souvislosti s hypersenzitivními nebo anafylaktickými reakcemi. Proto pacienti, kteří mají hypersenzitivní nebo alergické reakce, mají být testováni a vyšetřeni na přítomnost inhibitoru.

Ve všech takových případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Trombogenita

Existuje riziko výskytu trombotických příhod, zejména u pacientů se známými klinickými nebo laboratorními rizikovými faktory včetně nízkých hladin ADAMTS13. Proto se musí u rizikových pacientů sledovat časné známky trombózy a v souladu s platnými doporučeními a standardní péčí je třeba zavést profylaktická opatření proti tromboembolizaci.

Imunogenita

Imunogenita přípravku VEYVONDI byla hodnocena v klinických studiích na základě monitorování rozvoje neutralizačních protilátek proti VWF a FVIII a rovněž i vazebných protilátek proti VWF, furinu, proteinu ovariálních buněk čínského křečka (CHO) a myšimu IgG. Nebyl pozorován žádný rozvoj neutralizačních protilátek proti lidskému VWF nebo neutralizačních protilátek proti lidskému rFVIII, k němuž by došlo během léčby. U jednoho z 100 subjektů, které v rámci klinických hodnocení dostaly přípravek VEYVONDI před operací, se během léčby rozvinuly vazebné protilátky proti VWF po operaci, přestože u něho nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky ani nedostatečná hemostatická účinnost. Vazebné protilátky proti nečistotám, jako jsou rekombinantní furin, protein CHO nebo myši IgG, nebyly po léčbě přípravkem VEYVONDI pozorovány.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování von Willebrandovým faktorem. V případě velkého předávkování se mohou objevit tromboembolické příhody.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostyptika, hemostatika: koagulační faktory, von Willebrandův faktor, ATC kód: B02BD10

Mechanismus účinku

Přípravek VEYVONDI je rekombinantní lidský von Willebrandův faktor (rVWF). Přípravek VEYVONDI působí stejně jako endogenní von Willebrandův faktor.

Podávání přípravku VEYVONDI umožňuje korekci hemostatických abnormalit, které se projevují u pacientů s deficitem von Willebrandova faktoru (von Willebrandovou chorobou), na dvou úrovních:

- Přípravek VEYVONDI obnovuje adhezi trombocytů na cévní subendotel v místě poranění cévy (jelikož se váže jak k matrix cévního subendotelu (např. kolagenu), tak i k membráně trombocytů), a zprostředkovává tak primární hemostázu, což se projevuje zkrácením doby krvácení. Tento účinek nastupuje okamžitě a je známo, že ve velké míře závisí na úrovni polymerace proteinu.
- Přípravek VEYVONDI způsobuje opožděnou korekci souvisejícího deficitu faktoru VIII. Při intravenózním podání se přípravek VEYVONDI váže na endogenní faktor VIII (který je pacientem normálně produkován) a prostřednictvím stabilizace tohoto faktoru zabraňuje jeho rychlé degradaci. Z tohoto důvodu podávání přípravku VEYVONDI sekundárně obnovuje normální hladinu FVIII:C. Po první infuzi se očekává zvýšení hladiny FVIII:C u většiny pacientů do 6 hodin nad 40 % a dosažení vrcholu do 24 hodin, a to v závislosti na počáteční hladině FVIII:C.

Přípravek VEYVONDI je rVWF, který kromě všech multimerů přítomných v plazmě obsahuje také ultra velké multimery, protože během výrobního procesu není vystaven působení proteolytického enzymu ADAMTS13.

Klinická účinnost a bezpečnost

Údaje o klinické bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetice byly hodnoceny ve 4 dokončených studiích (070701, 071001, 071101 a 071301), do nichž byli zařazeni pacienti s VWD. Celkem 112 jedinečných subjektů (100 jedinečných subjektů s VWD ve studiích 070701, 071001, 071101 a 071301 a 12 subjektů s hemofilií A ve studii 071104) bylo vystaveno přípravku VEYVONDI během klinického vývoje.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem VEYVONDI u všech podskupin pediatrické populace při léčbě von Willebrandovy choroby (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) přípravku VEYVONDI byla stanovena ve třech klinických hodnoceních na základě vyšetření plazmatických hladin VWF:RCo, antigenu von Willebrandova faktoru (VWF:Ag) a vazebné aktivity von Willebrandova faktoru ke kolagenu (VWF:CB). Ve všech třech studiích byly subjekty hodnoceny ve stavu bez krvácení. Setrvalý nárůst FVIII:C byl pozorován do šesti hodin po jedné infuzi přípravku VEYVONDI.

Tabulka 5 shrnuje FK přípravku VEYVONDI po infuzích 50 IU/kg VWF:RCo (FK₅₀) nebo 80 IU/kg VWF:RCo (FK₈₀). Průměrná doba trvání infuze byla 16,5 minuty ([SD] ± 3,51 minuty) u dávky 50 IU/kg (FK₅₀) a 11,8 minuty (± 2,86 minuty) u dávky 80 IU/kg VWF:RCo (FK₈₀).

Tabulka 5. Farmakokinetické hodnocení VWF:RCo^f

Parametr	1. fáze FK ₅₀ VEYVONDI s oktokogem alfa ^g (studie 070701) průměr (95% CI) SD	3. fáze FK ₅₀ VEYVONDI (studie 071001) průměr (95% CI) SD	3. fáze FK ₈₀ VEYVONDI (studie 071001) průměr (95% CI) SD	Operace FK ₅₀ VEYVONDI (studie 071101) průměr (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
CI ^b	0,04 (0,03; 0,05) 0,028	0,02 (0,02; 0,03) 0,005	0,03 (0,02; 0,03) 0,009	0,03 (0,02; 0,04) 0,011
IR při C _{max} ^c	1,7 (1,4; 2,0) 0,62	1,9 (1,6; 2,1) 0,41	2,0 (1,7; 2,2) 0,39	2,0 (1,7; 2,3) 0,45

AUC_{0-inf}^d	1541,4 (1295,7; 1787,2) 554,31	2105,4 (1858,6; 2352,3) 427,51	2939,0 (2533,2; 3344,8) 732,72	1834,4 (1259,0; 2409,7) 856,45
AUC_{0-inf/dávka}^e	33,4 (27,2; 39,5) 13,87	42,1 (37,3; 46,9) 8,31	36,8 (31,8; 41,8) 8,97	37,5 (25,3; 49,7) 18,14

^a[hodiny], ^b[dl/kg/hodiny], ^c[(IU/dl)/(IU VWF:RCo/kg)], ^d[(h*IU/dl)] ^e[(h*IU/dl)/(IU VWF:RCo/kg)],
^f[byly použity testy VWF:RCo s různou citlivostí a pracovním rozmezím: fáze 1: automatizovaný test 0,08–1,50 IU/ml a citlivý manuální test 0,01–0,08 IU/ml; fáze 3: automatizovaný test 0,08–1,50 IU/ml,
^g Pro tuto studii byl použit přípravek ADVATE, rekombinantní faktor VIII.

Exploratorní analýza kombinovaných údajů ze studií 070701 a 071001 ukázala statisticky významně (na hladině 5 %) delší střední retenční dobu, statisticky významně (na hladině 5 %) delší terminální poločas a statisticky významně (na hladině 5 %) větší AUC_{0-inf} ve vztahu k VWF:RCo po podání přípravku VEYVONDI (50 IU/kg VWF:RCo) a kombinovaném podání přípravku VEYVONDI a oktokogu alfa (50 IU/kg VWF:RCo a 38,5 IU/kg rFVIII) než po podání pdVWF a pdFVIII (50 IU/kg pdVWF:RCo a 38,5 IU/kg pdFVIII).

Dále se prováděla celková hodnocení FK přípravku VEYVONDI po jedné a více dávkách v rámci studie 071301, která zkoumala dlouhodobou profylaktickou léčbu u celkem 23 pacientů se závažnou VWD (n = 3 typu 1, n = 1 typu 2A, n = 1 typu 2B, n = 18 typu 3). FK parametry vyvozené z těchto hodnocení potvrdily výsledky předchozích studií (viz výše uvedená tabulka 5) a statistické porovnání klíčových FK parametrů VWF při započítání a po 12. měsících profylaktické léčby neodhalilo žádné významné rozdíly.

FK údaje VWF (n = 100) z různých studií se hodnotily pomocí populačního FK modelování a simulačního přístupu. Tyto výsledky potvrdily, že FK VWF:RCo je nezávislá na dávce (rozmezí: 2,0 až 80 IU/kg) a na čase (až 1,5 roku). Hodnocení kovariátů nenaznačilo žádný klinicky významný účinek pohlaví a rasy na FK VWF:RCo; jako významný kovariát byla identifikována tělesná hmotnost.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nebyla prováděna žádná vyšetření z hlediska kancerogenity, poškození fertility a fetálního vývoje. Na perfuzním modelu lidské placenty *ex vivo* bylo prokázáno, že přípravek VEYVONDI u člověka neprochází placentární bariérou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Dihydrát natrium-citrátu (E 331)
 Glycin (E 640)
 Dihydrát trehalosy
 Mannitol (E 421)
 Polysorbát 80 (E 433)

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Doba použitelnosti po rekonstituci:

Chemická a fyzikální stabilita přípravku připraveného k použití byla prokázána po dobu 3 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba, a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rekonstituci

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

VEYVONDI 650 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

- prášek v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou z butylové pryže,
- 5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) s pryžovou (chlorbutylovou nebo brombutylovou) zátkou,
- jedno zařízení pro rekonstituci (Mix2Vial).

VEYVONDI 1300 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

- prášek v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou z butylové pryže,
- 10 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) s pryžovou (brombutylovou) zátkou,
- jedno zařízení pro rekonstituci (Mix2Vial).

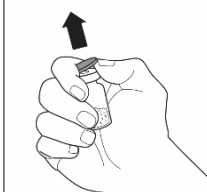

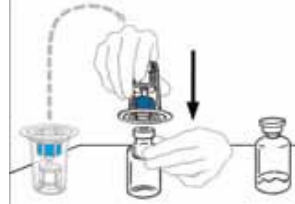
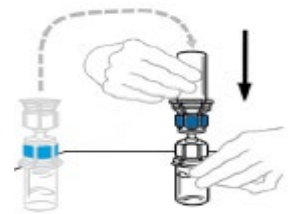

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

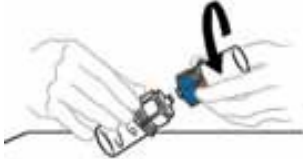
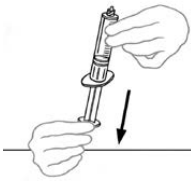

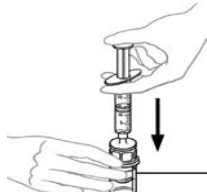
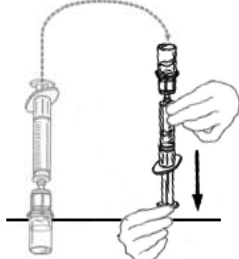

Všeobecné pokyny

- Zkontrolujte dobu použitelnosti a zajistěte, aby prášek přípravku VEYVONDI a voda pro injekci (rozpouštědlo) měly před přípravou pokojovou teplotu. Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítcích a krabičce.
- Během postupu rekonstituce používejte antiseptickou techniku (čistota a nízký počet choroboplodných zárodků) a rovnou pracovní plochu. Umyjte si ruce a nasad'te si čisté vyšetřovací rukavice (použití rukavic je nepovinné).

- Použijte rekonstituovaný přípravek (po smísení prášku s dodanou vodou) co nejdříve, do tří hodin. Rekonstituovaný přípravek můžete uchovávat po dobu až tří hodin při pokojové teplotě, která nepřekročí 25 °C.
- Zajistěte, aby injekční lahvička s práškem přípravku VEYVONDI a sterilizovaná voda pro injekci (rozpuštědlo) měly před přípravou pokojovou teplotu.
- Pro tento přípravek použijte plastové stříkačky, protože proteiny obsažené v přípravku mají tendenci ulpívat na povrchu skleněných stříkaček.
- Vonikog alfa nemíchejte s jinými léčivými přípravky s výjimkou oktokogu alfa (ADVATE).

Pokyny pro rekonstituci a aplikaci

	Kroky	Názorný obrázek
1	Sejmutím víček z injekčních lahviček s práškem přípravku VEYVONDI a rozpuštědlem odkryjte střed pryžových zátek.	
2	Každou zátku dezinfikujte samostatným sterilním alkoholovým tamponem (nebo jiným vhodným sterilním roztokem, který Vám doporučil lékař nebo centrum pro léčbu hemofilie) otíráním zátky po několik sekund. Pryžovou zátku nechte oschnout. Injekční lahvičky umístěte na rovný povrch.	
3	Otevřete obal zařízení Mix2Vial odloupenutím celého krytu, aniž byste se dotkl(a) vnitřní části obalu. Nevyjímejte zařízení Mix2Vial z obalu.	Není k dispozici
4	Otočte obal se zařízením Mix2Vial dnem vzhůru a umístěte ho na injekční lahvičku s rozpuštědlem. Modrý plastový hrot zařízení zatlačte rovně dolů a pevně ho zasuňte do středu zátky injekční lahvičky s rozpuštědlem. Uchopte obal na jeho okraji a stáhněte ho ze zařízení Mix2Vial. Dbejte, abyste se nedotkl(a) průhledného plastového hrotu. K injekční lahvičce s rozpuštědlem je nyní připojeno zařízení Mix2Vial a ta je nyní připravena na připojení injekční lahvičky s přípravkem VEYVONDI.	
5	Injekční lahvičku s rozpuštědlem připojte k injekční lahvičce s přípravkem VEYVONDI tak, že injekční lahvičku s rozpuštědlem obrátíte a umístíte ji na horní část injekční lahvičky, která obsahuje prášek přípravku VEYVONDI. Průhledný plastový hrot pevně zatlačte rovně dolů a celý ho zasuňte do zátky injekční lahvičky s přípravkem VEYVONDI. To je třeba provést okamžitě, aby se do tekutiny nedostaly choroboplodné zárodky. Díky podtlaku přeteče rozpuštědlo do injekční lahvičky s přípravkem VEYVONDI. Zkontrolujte, zda bylo přeneseno veškeré rozpuštědlo. Přípravek nepoužívejte, pokud došlo ke ztrátě podtlaku a rozpuštědlo nepřetéká do injekční lahvičky s přípravkem VEYVONDI.	
6	Jemným a nepřetržitým krouživým pohybem otáčejte spojenými injekčními lahvičkami nebo nechte rekonstituovaný přípravek 5 minut stát a poté jemným krouživým pohybem otáčejte, aby se prášek zcela rozpustil. Neprotřepávejte. Protřepávání má nežádoucí vliv na přípravek. Po rekonstituci chraňte před chladem.	

7	<p>Jednou rukou uchopte zařízení Mix2Vial na straně s průhlednou plastovou částí připojenou k injekční lahvičce s přípravkem VEYVONDI, druhou rukou uchopte zařízení Mix2Vial na straně s modrou plastovou částí připojenou k injekční lahvičce s rozpouštědlem a obě části zařízení Mix2Vial od sebe odpojte. Otočte stranu s modrou plastovou částí proti směru hodinových ručiček a obě injekční lahvičky od sebe jemně odtáhněte. Nedotýkejte se konce plastového konektoru připojeného k injekční lahvičce s přípravkem VEYVONDI, která obsahuje rozpuštěný přípravek. Injekční lahvičku s přípravkem VEYVONDI umístěte na rovný pracovní povrch. Prázdnou injekční lahvičku od rozpouštědla zlikvidujte.</p>	
8	<p>Vytažením pístu natáhněte vzduch do prázdné sterilní plastové stříkačky k jednorázovému použití. Objem vzduchu má být stejný jako objem rekonstituovaného přípravku VEYVONDI, který budete odebírat z injekční lahvičky.</p>	
9	<p>Injekční lahvičku s přípravkem VEYVONDI (obsahující rekonstituovaný přípravek) ponechte na rovném pracovním povrchu, stříkačku připojte k průhlednému plastovému konektoru a stříkačkou otočte po směru hodinových ručiček.</p>	
10	<p>Jednou rukou držte injekční lahvičku a druhou rukou vytlačte veškerý vzduch ze stříkačky do injekční lahvičky.</p>	
11	<p>Obraťte připojenou stříkačku a injekční lahvičku s přípravkem VEYVONDI tak, aby injekční lahvička byla nahoře. Píst stříkačky musí zůstat zasunutý. Natáhněte přípravek VEYVONDI do stříkačky pomalým vytažením pístu.</p>	
12	<p>Nenatahujte a nevytlačujte roztok tam a zpět mezi stříkačkou a injekční lahvičkou. Takový postup může znehodnotit přípravek. Když je vše připraveno k infuzi, stříkačku odpojte otočením proti směru hodinových ručiček. Vizuálně zkontrolujte stříkačku, zda neobsahuje pevné částice; roztok má být čirý a bezbarvý. Jsou-li patrné vločky nebo částice, roztok nepoužívejte a informujte svého lékaře.</p>	

13	<p>Jestliže pro přípravu své dávky potřebujete více než jednu injekční lahvičku s přípravkem VEYVONDI: Ponechte stříkačku připojenou k injekční lahvičce až do doby, než bude připravena další injekční lahvička. Podle výše uvedených kroků pro rekonstituci (2 až 8) připravte další injekční lahvičku přípravku VEYVONDI; pro každou injekční lahvičku použijte nové zařízení Mix2Vial.</p>	
14	<p>Obsah obou injekčních lahviček lze natáhnout do jedné stříkačky. POZNÁMKA: Při vytlačování vzduchu do druhé injekční lahvičky VEYVONDI, jejíž obsah se má přidat do stříkačky, držte injekční lahvičku s připojenou stříkačkou tak, aby injekční lahvička byla nahoře.</p>	

Pokyny pro podávání

Před podáním zkontrolujte připravený roztok ve stříkačce, zda neobsahuje pevné částice nebo není zbarvený (roztok má být čirý, bezbarvý a bez částic). Není neobvyklé, že v **injekční lahvičce s přípravkem po rekonstituci** zůstane pár vloček nebo částic. Tyto částice se zcela odstraní pomocí filtru, který je součástí zařízení Mix2Vial. Filtrace nemá vliv na výpočet dávky. **Roztok ve stříkačce** se nemá používat, pokud je po filtraci zakalený nebo obsahuje vločky nebo částice.

1. Připojte infuzní jehlu ke stříkačce, která obsahuje roztok přípravku VEYVONDI. Pro pohodlnější aplikaci se doporučuje infuzní set s křídélkou (motýlkem). Nasměrujte jehlu nahoru, jemným poklepáním prstem na stříkačku odstraňte všechny vzduchové bubliny. Pomalu a opatrně vytlačte veškerý vzduch ze stříkačky i z jehly.
2. Nasad'te škrtildo a připravte místo podání infuze tak, že kůži dobře otřete sterilním alkoholovým tamponem (nebo jiným vhodným sterilním roztokem, který Vám doporučil lékař nebo centrum pro léčbu hemofilie).
3. Zaveďte jehlu do žíly a uvolněte škrtildo. Pomalu podejte infuzi přípravku VEYVONDI. Infuzi nepodávejte větší rychlostí než 4 ml za minutu. Prázdnou stříkačku odpojte. Pokud pro svou dávku potřebuje více stříkaček, postupně připojte a podejte vždy jen jednu další stříkačku přípravku VEYVONDI.
Poznámka:
Motýlkovou jehlu nevytahujte dříve, než budou infuzí podány všechny stříkačky, a nedotýkejte se Luer portu, který slouží k připojení ke stříkačce.
Jestliže Vám byl předepsán rekombinantní faktor VIII, podejte rekombinantní faktor VIII do 10 minut po dokončení infuze přípravku VEYVONDI.
4. Vytáhněte jehlu ze žíly a v místě podání infuze na několik minut přitlačte sterilní gázu.

V případě, že jsou potřeba velké objemy přípravku VEYVONDI, lze sloučit dvě injekční lahvičky přípravku VEYVONDI. Obsah obou rekonstituovaných přípravků VEYVONDI lze natáhnout do jedné stříkačky. V těchto případech se však nemá původně rekonstituovaný roztok přípravku VEYVONDI dále ředit.

Roztok se má podávat intravenózně pomalou rychlostí (viz bod 4.2) nepřekračující 4 ml/min. Na jehlu nenasazujte zpět víčko. Jehlu, stříkačku a prázdnou injekční lahvičku (lahvičky) s přípravkem VEYVONDI a rozpouštědlem vložte do pevné nádoby na ostré předměty a řádně zlikvidujte. Tyto prostředky nevyhazujte do běžného domácího odpadu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Baxalta Innovations GmbH

Industriestrasse 67
1221 Vídeň
Rakousko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. srpna 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 23 června 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.