

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 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).

Vonicogum 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.

### Pomocné látky 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

Přípravek VEYVONDI je indikován u dospělých (věk 18 let a starších) s von Willebrandovou chorobou (VWD), pokud je léčba desmopresinem (DDAVP) samotným neúčinná nebo není indikována

- k léčbě krvácení a krvácení při operaci,
- k prevenci krvácení při operaci.

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

Dávkování a frekvence podávání se musí individuálně přizpůsobit podle klinického posouzení a na základě 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 ( $\geq 40$  % 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]  $\times$  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 studií 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**

<b>Krvácení</b>	<b>Počáteční dávka<sup>a</sup> (IU VWF:RCo/kg tělesné hmotnosti)</b>	<b>Následná dávka</b>
<b>Malé</b> (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)
<b>Velké<sup>b</sup></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)

<sup>a</sup>Pokud se podává rFVIII, přečtěte si pokyny k rekonstituci a podávání v příbalové informaci rFVIII.

<sup>b</sup>Krvácení by mohlo 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 zákroku 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 zákrokem 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 zákrokem 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 pro prevenci nadměrného krvácení během operace a po operaci**

Typ operace	Cílová maximální hladina VWF:RCo v plazmě	Cílová maximální hladina FVIII:C v plazmě <sup>a</sup>	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	$\Delta^b$ VWF:RCo $\times$ tělesná hmotnost (kg)/IR <sup>c</sup>
Velká	1 IU/ml	0,80–1 IU/ml	$\Delta^b$ VWF:RCo $\times$ tělesná hmotnost (kg)/IR <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Další rFVIII může být nutný k dosažení doporučených cílových maximálních hladin FVIII:C v plazmě.

Dávkování se má řídit podle hodnoty IR.

<sup>b</sup>  $\Delta$  = cílová maximální hladina VWF:RCo v plazmě – počáteční hladina VWF:RCo v plazmě

<sup>c</sup> 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 zákroku 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 Cílová minimální hladina v plazmě		FVIII:C Cílová minimální hladina v plazmě		Minimální doba trvání léčby	Frekvence podávání
	Až do 72 hod. po operaci	Po 72 hod. po operaci	Až do 72 hod. po operaci	Po 72 hod. po operaci		
Malá	$\geq 0,30$ 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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku VEYVONDI u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. 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. Pokud je souběžně podávání rVWF a rFVIII považováno za nezbytné, lze je předem smísit v jedné stříkačce, aby bylo dosaženo odpovídající dávky. Obsah obou injekčních lahviček rVWF a rFVIII lze natáhnout do jedné stříkačky pomocí samostatného nepoužitého zařízení pro rekonstituci (inkompatibilita viz bod 6.2).

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.

Známá alergická reakce na myší nebo křeččí bílkovinu.

### 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

Pro lepší sledovatelnost biologických léčivých přípravků je třeba pečlivě zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku.

#### 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, sípota 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 hladiny aktivity FVIII:C v plazmě, aby se předešlo setrvalým nadměrným hladinám v plazmě, které mohou 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 očekávaných hladin 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 protilátek proti VWF nemusí být léčba von Willebrandovým faktorem účinná a 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 být 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 1300 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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), 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 <sup>a</sup> (N = 80) n (%)
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté	3 (3,75)
	Vertigo	Časté	2 (2,50)
	Dysgeuzie	Časté	1 (1,25)
	Tremor	Časté	1 (1,25)
Srdeční poruchy	Tachykardie	Časté	1 (1,25)
Cévní poruchy	Hluboká žilní trombóza	Časté	1 (1,25)
	Hypertenze	Časté	1 (1,25)
	Návaly horka	Časté	1 (1,25)
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	Časté	3 (3,75)
	Nauzea	Časté	3 (3,75)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Generalizovaný pruritus	Časté	2 (2,50)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Hrudní diskomfort	Časté	1 (1,25)
	Parestezie v místě infuze	Časté	1 (1,25)
	Reakce spojená s infuzí (včetně tachykardie, zrudnutí, vyrážky, dyspnoe, rozmazaného vidění)	Není známo	
Vyšetření	Inverze T vlny na elektrokardiogramu	Časté	1 (1,25)
	Zvýšená srdeční frekvence	Časté	1 (1,25)
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo	

<sup>a</sup> **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 myšímú 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 80 subjektů, které v rámci klinických studií 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 myší 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](http://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 a po první infuzi se FVIII:C u většiny pacientů do 6 hodin zvýší nad 40 % a vrcholu dosáhne do 24 hodin 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 3 dokončených studiích (070701, 071001 a 071101), do nichž byli zařazeni pacienti s VWD. Celkem 92 jedinečných subjektů (80 jedinečných subjektů s VWD ve studiích 070701, 071001 a 071101 a 12 subjektů s hemofilí 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 dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) přípravku VEYVONDI byla stanovena ve třech klinických studiích 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 (FK<sub>50</sub>) nebo 80 IU/kg VWF:RCo (FK<sub>80</sub>). Průměrná doba trvání infuze byla 16,5 minuty ([SD] ± 3,51 minuty) u dávky 50 IU/kg (FK<sub>50</sub>) a 11,8 minuty (± 2,86 minuty) u dávky 80 IU/kg VWF:RCo (FK<sub>80</sub>).

Parametr	1. fáze FK <sub>50</sub> VEYVONDI s oktokogem alfa <sup>g</sup> (studie 070701)  průměr (95% CI) SD	3. fáze FK <sub>50</sub> VEYVONDI (studie 071001)  průměr (95% CI) SD	3. fáze FK <sub>80</sub> VEYVONDI (studie 071001)  průměr (95% CI) SD	Operace FK <sub>50</sub> VEYVONDI (studie 071101)  průměr (95% CI) SD
T <sub>1/2</sub> <sup>a</sup>	19,3 (14,3; 24,3) 10,99	22,6 (19,5; 25,7) 5,34	19,1 (16,7; 21,5) 4,32	17,8 (12,9; 22,8) 7,34
Cl <sup>b</sup>	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 <sub>max</sub> <sup>c</sup>	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 <sub>0-inf</sub> <sup>d</sup>	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 <sub>0-inf/dávka</sub> <sup>e</sup>	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

<sup>a</sup>[hodiny], <sup>b</sup>[dl/kg/hodiny], <sup>c</sup>[(IU/dl)/(IU VWF:RCo/kg)] <sup>d</sup>[(h\*IU/dl)] <sup>e</sup>[(h\*IU/dl)/(IU VWF:RCo/kg)]

<sup>f</sup>[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

<sup>g</sup> 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<sub>0-inf</sub> 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).

## 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

Glycin

Dihydrát trehalosy

Mannitol

Polysorbát 80

#### Rozpouštědlo

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Byly provedeny klinické studie a studie kompatibility s podáváním vonikogu alfa (lidský von Willebrandův faktor) s oktokochem alfa (lidský koagulační faktor) ve stejné stříkačce. rVWF a rFVIII lze předem smísit v jedné stříkačce, aby bylo dosaženo odpovídající dávky (způsob podání viz bod 4.2). 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 a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

#### Prášek

Neuchovávejte při teplotě nad 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 (chlorobutylovou) zátkou,
- jedno zařízení pro rekonstituci (Mix2Vial).

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

Jedno balení obsahuje:

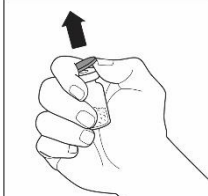

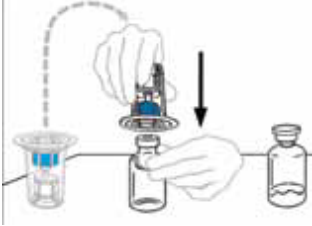
- prášek v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou z butylové pryže,
- 10 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) s pryžovou (bromobutylovou) zátkou,
- jedno zařízení pro rekonstituci (Mix2Vial).

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

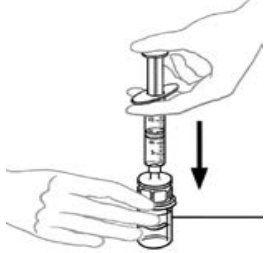
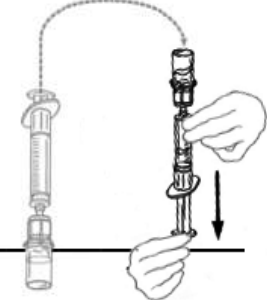

### Všeobecné pokyny

- 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 nasadte 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 (rozpouštědlo) měly před přípravou pokojovou teplotu.
- Pro tento přípravek používejte plastové stříkačky, protože proteiny obsažené v přípravku mají tendenci ulpívat na povrchu skleněných stříkaček.
- Vonikog alfa nemíchejte s jinými léčivými přípravky s výjimkou rFVIII.

Pokyny pro rekonstituci a aplikaci

	<b>Kroky</b>	<b>Názorný obrázek</b>
1	Sejmutím víček z injekčních lahviček s práškem přípravku VEYVONDI a rozpouštědlem 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 rozpouštědlem. Modrý plastový hrot zařízení zatlačte rovně dolů a pevně ho zasuňte do středu zátky injekční lahvičky s rozpouštědlem. Uchopte obal na jeho okraji a stáhněte ho ze zařízení Mix2Vial. Dbejte, abyste se nedotkl(a) průhledného plastového hrotu. K injekční lahvičce s rozpouštědlem je nyní připojeno zařízení Mix2Vial a ta je	

	<p>nyňí pŕipravena na pŕipojení injekční lahvičky s pŕípravkem VEYVONDI.</p>	
5	<p>Injekční lahvičku s rozpouštědlem pŕipojte k injekční lahvičce s pŕípravkem VEYVONDI tak, že injekční lahvičku s rozpouštědlem obrátíte a umístíte ji na horní část injekční lahvičky, která obsahuje pŕášek pŕípravku VEYVONDI. Průhledný plastový hrot pevně zatlačte rovně dolů a celý ho zasuněte do zátky injekční lahvičky s pŕípravkem VEYVONDI. To je třeba provést okamžitě, aby se do tekutiny nedostaly choroboplodné zárodky. Díky podtlaku pŕeteče rozpouštědlo do injekční lahvičky s pŕípravkem VEYVONDI. Zkontrolujte, zda bylo pŕeneseno veškeré rozpouštědlo. Pŕípravek nepoužívejte, pokud došlo ke ztrátě podtlaku a rozpouštědlo nepŕetéká do injekční lahvičky s pŕípravkem VEYVONDI.</p>	
6	<p>Jemným a nepřetržitým krouživým pohybem otáčejte spojenými injekčními lahvičkami nebo nechte rekonstituovaný pŕípravek 5 minut stát a poté jemným krouživým pohybem otáčejte, aby se pŕášek zcela rozpustil. Neprotřepávejte. Protřepávání má nežádoucí vliv na pŕípravek. Po rekonstituci chraňte před chladem.</p>	
7	<p>Jednou rukou uchopte zařzení Mix2Vial na straně s průhlednou plastovou částí pŕipojenou k injekční lahvičce s pŕípravkem VEYVONDI, druhou rukou uchopte zařzení Mix2Vial na straně s modrou plastovou částí pŕipojenou k injekční lahvičce s rozpouštědlem a obě části zařzení 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 pŕipojeného k injekční lahvičce s pŕípravkem VEYVONDI, která obsahuje rozpuštěný pŕípravek. Injekční lahvičku s pŕípravkem 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 pŕípravku VEYVONDI, který budete odebírat z injekční lahvičky.</p>	
9	<p>Injekční lahvičku s pŕípravkem VEYVONDI (obsahující rekonstituovaný pŕípravek) ponechte na rovném pracovním povrchu, stříkačku pŕipojte k průhlednému plastovému konektoru a stříkačkou otočte po směru hodinových ručiček.</p>	

10	Jednou rukou držte injekční lahvičku a druhou rukou vytlačte veškerý vzduch ze stříkačky do injekční lahvičky.	
11	Obráťte 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.	
12	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. Vizually zkontrolujte stříkačku, zda neobsahuje pevné částice; roztok má být čirý a bezbarvý. Jsou-li patrné vločky nebo částice, roztok nepoužívejte a informujte svého lékaře.	
13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jestliže pro přípravu své dávky potřebujete více než jednu injekční lahvičku s přípravkem VEYVONDI:</li> <li>• Ponechte stříkačku připojenou k injekční lahvičce až do doby, než bude připravena další injekční lahvička.</li> <li>• Podle výše uvedených kroků pro rekonstituci (2 až 8) připravte další injekční lahvičku přípravku VEYVONDI; pro každou injekční lahvičku použijte nové zařízení Mix2Vial.</li> </ul>	
14	Obsah obou injekčních lahviček lze natáhnout do jedné stříkačky. <b>POZNÁMKA:</b> 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.	

### 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 křídélky (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. Nasadte škrtidlo 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 škrtidlo. 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

## **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

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

10/2020

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