BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VEYVONDI 650 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
VEYVONDI 1300 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

VEYVONDI 650 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 650 internationale enheder (IE) vonicog alfa.
Efter rekonstitution med de medfølgende 5 ml solvens indeholder VEYVONDI ca. 130 IE/ml vonicog alfa.

VEYVONDI 1300 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 1300 internationale enheder (IE) vonicog alfa.
Efter rekonstitution med de medfølgende 10 ml solvens indeholder VEYVONDI 130 IE/ml vonicog alfa.

VEYVONDIs specifikke aktivitet er ca. 110 IE VWF:RCo/mg protein.
VWF's styrke (IE) måles ved hjælp af Den Europæiske Farmakopés ristocetin co-faktor-aktivitetsanalyse (VWF:RCo). Rekombinant human von Willebrand-faktors ristocetin co-faktor-aktivitet blev fastlagt i forhold til den internationale standard for von Willebrand-faktorkoncentrat (WHO).

Vonicog alfa er en oprenset rekombinant human von Willebrand-faktor (rVWF). Den er fremstillet med rekombinant DNA-teknologi (rDNA) i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og uden tilsætning af eksogent humant eller animalsk udvundet protein i cellekulturprocessen, oprensningen eller den færdige formulering.

Præparatet indeholder kun spor af human rekombinant koagulationsfaktor VIII (≤ 0,01 IE FVIII/IE VWF:RCo) bestemt ved hjælp af Den Europæiske Farmakopés kromogene analyse for faktor VIII (FVIII).

Hjælpestof med kendt effekt

Hvert hætteglas med 650 IE pulver indeholder 5,2 mg natrium.
Hvert hætteglas med 1300 IE pulver indeholder 10,4 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er et hvidt til offwhite lyofiliseret pulver.
Solvensen er en klar og farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse og behandling af hæmorrhagi eller kirurgisk blødning hos voksne (i alderen 18 år og derover) med von Willebrands sygdom (VWD), når behandling med desmopressin (DDAVP) alene er ineffektiv eller kontraindiceret.

VEYVONDI må ikke anvendes til behandling af hæmofili A.

4.2 Dosering og administration

Behandling af von Willebrands sygdom (VWD) bør overvåges af en læge med erfaring i behandling af hæmostaseforstyrrelser.

Dosering

Dosis og administrationshyppighed skal fastsættes for den enkelte patient på basis af en klinisk vurdering og patientens vægt, typen og sværhedsgraden af blødningsepisoderne/det kirurgiske indgreb og ud fra monitorering af relevante kliniske og laboratoriemæssige parametre. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter.

Generelt øger 1 IE/kg (VWF:RCo/VEYVONDI/vonicog alfa) plasma-VWF:RCo med 0,02 IE/ml (2 %).

Hæmostase kan ikke opnås, før faktor VIII-koagulationsaktiviteten (FVIII:C) er mindst 0,4 IE/ml (≥ 40 % af den normale aktivitet). Afhængigt af patientens FVIII:C-koncentration ved baseline vil en enkelt infusion af rVWF hos de fleste patienter medføre en stigning på over 40 % i den endogene FVIII:C-aktivitet inden for 6 timer og sikre, at denne koncentration opretholdes i op til 72 timer efter infusionen. Dosis og behandlingens varighed afhænger af patientens kliniske tilstand, typen og sværhedsgraden af blødningen samt niveauet af både VWF:RCo og FVIII:C. Hvis patientens FVIII:C-plasmaniveau ved baseline er < 40 % eller er ukendt, og i alle situationer, hvor hurtig korrektion af hæmostase er påkrævet, f.eks. ved behandling af akut hæmorrhagi, alvorligt traume eller ved akut kirurgisk indgreb, er det nødvendigt at administrere et rekombinant faktor VIII-præparat sammen med den første infusion af VEYVONDI for at opnå et hæmostatisk FVIII:C-plasmaniveau.

Hvis en øjeblikkelig stigning i FVIII:C ikke er nødvendig, eller hvis FVIII:C-niveauet ved baseline er tilstrækkeligt til at sikre hæmostase, kan lægen dog beslutte at udelade samtidig administration af rFVIII ved den første infusion af VEYVONDI.

Ved større blødningsepisoder eller større kirurgiske indgreb, der kræver gentagne, hyppige infusioner, anbefales det at monitorere FVIII:C-niveauet for at afgøre, om rFVIII er påkrævet ved efterfølgende infusioner for at undgå en for stor stigning i FVIII:C.

Behandling af blødningsepisoder (behandling efter behov)

Behandlingsstart
Den første dosis VEYVONDI bør være 40 til 80 IE/kg legemsvægt. Der skal opnås substitutionsniveauer for VWF:RCo > 0,6 IE/ml (60 %) og for FVIII:C > 0,4 IE/ml (40 %). Retningslinjer for dosering ved behandling af mindre og større blødninger er angivet i tabel 1.

VEYVONDI skal administreres sammen med rekombinant faktor VIII, hvis FVIII:C-niveauet er < 40 % eller er ukendt, for at kontrollere blødning. rFVIII-dosis skal beregnes efter forskellen mellem patientens FVIII:C-niveau ved baseline og det ønskede maksimale FVIII:C-niveau for at opnå et passende FVIII:C-plasmaniveau baseret på den omtrentlige gennemsnitlige genfinding på 0,02 (IE/ml)/(IE/kg). Den fulde VEYVONDI-dosis skal administreres efterfulgt af rFVIII inden for 10 minutter.

Beregning af dosis
VEYVONDI-dosis [IE] = dosis [IE/kg] x kropsvægt [kg]

Efterfølgende infusioner
En efterfølgende dosis på 40 IE til 60 IE/kg VEYVONDI skal infunderes hver 8. til 24. time ifølge doseringsintervallerne i tabel 1, eller så længe det er klinisk relevant. Ved større blødningsepisoder opretholdes et VWF:RCo-dalniveau på over 50 %, så længe det vurderes at være nødvendigt.

Når først VWF er blevet substitueret, er det erfaringen fra kliniske forsøg, at det endogene FVIII-niveau forbliver normalt eller tæt på normalt, så længe administrationen af VEYVONDI fortsætter.

Tabel 1. Retningslinjer for dosering ved behandling af mindre og større blødninger

Blødning	**Startdosis[a] (IE VWF:RCo/kg legemsvægt)**	**Efterfølgende dosis**
Mindre (f.eks. epistaxis, oral blødning, menorrhagi)	40 til 50 IE/kg	40 til 50 IE/kg hver 8. til 24. time (eller så længe det vurderes klinisk nødvendigt)
Større[b] (f.eks. svær eller refraktær epistaxis, menorrhagi, gastrointestinal blødning, traume i centralnervesystemet, hæmartrose eller traumatisk hæmorrhagi)	50 til 80 IE/kg	40 til 60 IE/kg hver 8. til 24. time i ca. 2-3 dage (eller så længe det vurderes klinisk nødvendigt)

[a] Se indlægssedlen til rFVIII for anvisninger om rekonstitution og administration, hvis der administreres rFVIII.
[b] En blødning kan anses for at være større, når en transfusion af røde blodceller enten er påkrævet eller potentielt indiceret, eller hvis blødningen forekommer på et kritisk anatomisk sted (f.eks. intrakraniel eller gastrointestinal hæmorrhagi).

Profylakse af blødning/hæmorrhagi og behandling ved elektiv kirurgi

Før et kirurgisk indgreb
Hos patienter med et utilstrækkeligt FVIII-niveau bør en dosis på 40-60 IE/kg VEYVONDI administreres 12-24 timer, før et elektivt kirurgisk indgreb påbegyndes (præoperativ dosis), for at sikre et præoperativt endogent FVIII-niveau på mindst 0,4 IE/ml ved mindre indgreb og mindst 0,8 IE/ml ved større indgreb.

For at hindre omfattende blødninger ved elektiv kirurgi skal FVIII:C-niveauet vurderes inden for 3 timer før et kirurgisk indgreb. Hvis FVIII:C-niveauet er på det anbefalede målniveau på:
- mindst 0,4 IE/ml ved mindre og orale kirurgiske indgreb og
- mindst 0,8 IE/ml ved større indgreb,

skal en dosis VEYVONDI administreres alene inden for 1 time før indgrebet.

Hvis FVIII:C-niveauet ikke ligger på det anbefalede målniveau, bør rFVIII administreres sammen med vonicog alfa for at hæve VWF:RCo og FVIII:C inden for 1 time før indgrebet. Se tabel 2 for oplysninger om anbefalet målkoncentration for FVIII:C. Dosen afhænger af patientens VWF- og FVIII-niveau samt af den forventede blødnings type og sværhedsgrad.

Tabel 2. Anbefalet maksimalt målniveau for VWF:RCo og FVIII:C i plasma, som skal opnås før et kirurgisk indgreb til profylakse af omfattende blødning under og efter kirurgiske indgreb

Type af kirurgisk indgreb	Maksimalt målniveau for VWF:RCo i plasma	Maksimalt målniveau for FVIII:C i plasma[a]	Beregning af rVWF-dosis (skal administreres inden for 1 time før et kirurgisk indgreb) (nødvendige IE af VWF:RCo)
Mindre	0,50-0,60 IE/ml	0,40-0,50 IE/ml	Δ[b] VWF:RCo x legemsvægt (kg)/IR[c]
Større	1 IE/ml	0,80-1 IE/ml	Δ[b] VWF:RCo x legemsvægt (kg)/IR[c]

[a] Ekstra rFVIII kan være nødvendig for at opnå det anbefalede maksimale målniveau for FVIII:C i plasma. Doseringsvejledning skal foretages på basis af IR.
[b] Δ = Maksimalt målniveau for VWF:RCo i plasma – baseline VWF:RCo i plasma
[c] IR = Incremental Recovery (inkrementel genfinding) målt hos personen. Hvis IR ikke er tilgængelig, forudsættes en IR på 0,02 IE/ml pr. IE/kg.

Under og efter kirurgiske indgreb
Efter indledning af det kirurgiske indgreb skal plasmaniveauet for VWF:RCo og FVIII:C monitoreres, og det intra- og postoperative substitutionsregime skal tilpasses efter de farmakokinetiske (PK) resultater, styrken og varigheden af den hæmostatiske udfordring og hospitalets procedurer for standardbehandling. Generelt skal hyppigheden af doseringen af VEYVONDI til postoperativ substitution ligge fra to gange dagligt til én gang hver 48. time. Se tabel 3 for behandlingsanbefalinger til efterfølgende vedligeholdelsesdoser.

Tabel 3. Anbefalet mål for VWF:RCo- og FVIII:C-dalniveau i plasma og minimum varighed af behandling for efterfølgende vedligeholdelsesdoser til profylakse af omfattende blødninger efter kirurgiske indgreb

Type af kirurgisk indgreb	VWF:RCo Mål for dalniveau i plasma		FVIII:C Mål for dalniveau i plasma		Mindste varighed af behandling	Doseringshyppighed
	Op til 72 timer efter kirurgisk indgreb	Efter 72 timer efter kirurgisk indgreb	Op til 72 timer efter kirurgisk indgreb	Efter 72 timer efter kirurgisk indgreb		
Mindre	≥ 0,30 IE/ml	-	> 0,40 IE/ml	-	48 timer	Hver 12-24 time/hver anden dag
Større	> 0,50 IE/ml	> 0,30 IE/ml	> 0,50 IE/ml	> 0,40 IE/ml	72 timer	Hver 12-24 time/hver anden dag

Profylaktisk behandling

For indledning af langsigtet profylakse mod blødninger hos patienter med VWD skal doser på 40 til 60 IE/kg af VEYVONDI, der administreres to gange ugentligt, overvejes. Afhængigt af patientens tilstand og kliniske respons, herunder pludselige blødninger, kan det være nødvendigt med højere doser (der ikke overstiger 80 IE/kg) og/eller en øget dosishyppighed (op til tre gange per uge).

Pædiatrisk population

VEYVONDIs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

VEYVONDI er til intravenøs anvendelse.

Det rekonstituerede lægemiddel skal inspiceres visuelt før administration.

Indgivelseshastigheden skal være tilstrækkelig langsom til, at patientens velbefindende sikres, op til maksimalt 4 ml/min. Patienten skal observeres for eventuelle umiddelbare reaktioner. Hvis der opstår

en reaktion, såsom takykardi, som kan være relateret til administration af lægemidlet, skal infusionshastigheden nedsættes eller administrationen afbrydes, afhængigt af patientens kliniske tilstand.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

Kendt allergisk reaktion over for muse- eller hamsterprotein.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hos patienter med aktiv blødning anbefales det at administrere et FVIII-præparat sammen med VEYVONDI som førstevalgsbehandling og afhængigt af FVIII-aktivitetsniveauet (se pkt. 4.2).

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler bør navn og batchnummer på det administrerede lægemiddel registreres tydeligt.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er forekommet overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi. Patienter og/eller deres omsorgspersoner skal informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, der kan omfatte, men ikke er begrænset til, takykardi, trykken for brystet, hvæsende åndedræt og/eller akut respirationsbesvær, hypotension, generaliseret urticaria, pruritus, rhinokonjunktivitis, angioødem, letargi, kvalme, opkastning, paræstesi og rastløshed, og som kan udvikle sig til anafylaktisk shock. I tilfælde af shock skal gældende medicinsk standard for shockbehandling iværksættes.

Patienterne skal overvåges tæt og omhyggeligt observeres for eventuelle symptomer i hele infusionsperioden. Hvis der forekommer tegn og symptomer på svære allergiske reaktioner, skal administrationen af VEYVONDI straks afbrydes og relevant understøttende behandling iværksættes.

Der skal være tilstrækkelig medicinsk behandling og tilstrækkelige forsyninger til rådighed til omgående anvendelse i tilfælde af en anafylaktisk reaktion, især når det drejer sig om patienter med allergiske reaktioner i anamnesen.

VEYVONDI indeholder spor af museimmunglobulin G og hamsterproteiner (mindre end eller lig med 2 ng/IE VEYVONDI). Patienter, der behandles med dette lægemiddel, kan udvikle overfølsomhedsreaktioner over for disse ikke-humane pattedyrsproteiner. VEYVONDI indeholder spor af rekombinant koagulationsfaktor VIII.

Trombose og emboli

Der foreligger en risiko for dannelse af tromboser, især hos patienter med kendte kliniske eller laboratoriemæssige risikofaktorer for trombose, herunder lavt ADAMTS13-niveau. Patienter i risikogruppen skal derfor monitoreres for tidlige tegn på trombose, og profylaktiske foranstaltninger mod tromboemboli bør iværksættes i henhold til gældende anbefalinger og standardprocedurer.

Hos patienter, der kræver hyppige doser af VEYVONDI kombineret med rekombinant faktor VIII, skal plasmaniveauet overvåges for FVIII:C-aktivitet for at undgå for højt FVIII:C-plasmaniveau i længere tid, som kan øge risikoen for trombose.
Ethvert FVIII-præparat, der administreres sammen med VEYVONDI, skal være et rent FVIII-præparat. En kombination med et FVIII-præparat, der indeholder VWF, vil udgøre en yderligere risiko for trombotiske hændelser.

Neutraliserende antistoffer (inhibitorer)

Patienter med VWD, specielt type 3, kan udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod von Willebrand-faktor. Hvis det forventede niveau af (VWF:RCo) i plasma ikke opnås, eller hvis blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dosis, skal der udføres en relevant analyse for at fastslå, om der er udviklet von Willebrand-faktor-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af neutraliserende anti-VWF-antistoffer kan behandling med von Willebrand-faktor være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes for at etablere hæmostase.

Behandling af VWD-patienter, der har højtiter bindende antistoffer [på grund af tidligere behandling med plasma-deriveret von Willebrand-faktor (pdVWF)], kan kræve en højere dosis for at imødegå effekten af bindende antistoffer, og sådanne patienter kan behandles klinisk ved at administrere højere doser af vonicog alfa på basis af PK-dataene for den enkelte patient.

Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 5,2 mg natrium i hvert hætteglas med 650 IE eller 10,4 mg natrium i hvert hætteglas med 1300 IE, svarende til 2,2 % af det maksimale daglige indtag anbefalet af WHO på 2 g natrium for en voksen, ved en legemsvægt på 70 kg og en dosis på 80 IE/kg legemsvægt. Dette skal tages i betragtning hos patienter, der er på en natriumkontrolleret diæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ingen kendte interaktioner mellem human von Willebrand-faktor-præparater og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke udført dyrereproduktionsstudier med VEYVONDI.

Fertilitet

VEYVONDIs indvirkning på fertiliteten er ikke klarlagt.

Graviditet

Der er ingen erfaring med behandling af gravide kvinder eller kvinder, der ammer. VEYVONDI bør kun administreres til gravide kvinder, hvis det er absolut nødvendigt, idet der tages højde for, at en fødsel indebærer en øget risiko for blødningsepisoder hos disse patienter.

Amning

Det er ukendt, om VEYVONDI udskilles i human mælk. Derfor bør VEYVONDI kun administreres til ammende kvinder med von Willebrand-faktor-mangel, hvis det er absolut nødvendigt. Sundhedspersonalet skal afveje de potentielle risici og kun ordinere VEYVONDI, når det er nødvendigt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

VEYVONDI påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Under behandling med VEYVONDI kan følgende bivirkninger forekomme: overfølsomhed eller allergiske reaktioner, tromboemboliske hændelser, dannelse af inhibitorer mod VWF.

Skema over bivirkninger

Tabel 4 angiver de bivirkninger, der er indberettet i kliniske forsøg, sikkerhedsstudier efter godkendelse eller ved indberetning efter markedsføring. Hyppighedskategorier er defineret i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), meget sjælden (< 1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver gruppe bivirkninger med samme frekvens opstilles bivirkningerne efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Tabel 4. Opsummering af bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg, sikkerhedsstudier efter godkendelse eller efter markedsføring, i forbindelse med brug af VEYVONDI ved von Willebrands sygdom

MedDRA-systemorganklasse	**Bivirkning efter foretrukken term**	**Hyppighedskategori efter forsøgsperson**
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
	Vertigo	Almindelig
	Dysgeusi	Almindelig
	Tremor	Almindelig
Hjerte	Takykardi	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Dyb venetrombose	Almindelig
	Hypertension	Almindelig
	Hedeture	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Opkastning	Almindelig
	Kvalme	Almindelig
Hud og subkutane væv	Generaliseret pruritus	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ubehag i brystregionen	Almindelig
	Paræstesi på infusionsstedet	Almindelig
	Infusionsrelateret reaktion (herunder takykardi, rødmen, udslæt, dyspnø, sløret syn)	Ikke kendt
Undersøgelser	Elektrokardiogram T-tak-inversion	Almindelig
	Øget hjertefrekvens	Almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

Der kan udvikles overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden og svien på infusionsstedet, kuldegysninger, rødmen, rhinokonjunktivitis, generaliseret urticaria, hovedpine, nældefeber, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, snurren, opkastning og hvæsende åndedræt), der i nogle tilfælde kan udvikle sig til anafylaksi (herunder shock).

Patienter med VWD, specielt type 3, kan i meget sjældne tilfælde udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) mod von Willebrand-faktor. Hvis disse inhibitorer opstår, kan tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. Sådanne antistoffer kan forekomme i tæt tilknytning til overfølsomhed eller anafylaktiske reaktioner. Alle patienter, der oplever overfølsomhed eller anafylaktiske reaktioner, bør derfor testes og vurderes for tilstedeværelsen af inhibitor.

I alle sådanne tilfælde anbefales det at kontakte et specialcenter for hæmofili.

Trombogenicitet

Der foreligger en risiko for dannelse af tromboser, især hos patienter med kendte kliniske eller laboratoriemæssige risikofaktorer, herunder lavt ADAMTS13-niveau. Patienter i risikogruppen skal derfor monitoreres for tidlige tegn på trombose, og profylaktiske foranstaltninger mod tromboemboli bør iværksættes i henhold til gældende anbefalinger og standardprocedurer.

Immunogenicitet

VEYVONDIs immunogenicitet er blevet vurderet i kliniske forsøg ved at overvåge udviklingen af neutraliserende antistoffer mod VWF og FVIII samt bindende antistoffer mod VWF, Furin, protein fra ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) og muse-IgG. Der blev ikke observeret nogen behandlingsrelateret udvikling af neutraliserende antistoffer over for human VWF eller neutraliserende antistoffer over for human rFVIII. En af de 100 forsøgspersoner, der fik VEYVONDI perioperativt i kliniske forsøg, udviklede behandlingsrelaterede bindende antistoffer mod VWF efter et kirurgisk indgreb, men der er ikke rapporteret nogen uønskede hændelser eller manglende hæmostatisk effekt for denne person. Der blev ikke observeret bindende antistoffer mod urenheder såsom rFurin, CHO-protein eller muse-IgG efter behandling med VEYVONDI.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med von Willebrand-faktor. Tromboemboliske hændelser kan forekomme ved omfattende overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika: blodkoagulationsfaktorer, von Willebrand-faktor, ATC-kode: B02BD10

Virkningsmekanisme

VEYVONDI er en rekombinant human von Willebrand-faktor (rVWF). VEYVONDI opfører sig på samme måde som endogen von Willebrand-faktor.

Administration af VEYVONDI gør det muligt at korrigere for hæmostatiske afvigelser hos patienter, der lider af mangel på von Willebrand-faktor (von Willebrands sygdom) på to måder:

- VEYVONDI genetablerer trombocytadhæsion til det vaskulære subendotel på stedet for karlæsion (idet faktoren binder både til den vaskulære subendotelmatrix (f.eks. kollagen) og til trombocytmembranen) og giver primær hæmostase, hvilket viser sig som nedsat blødningstid.

Denne virkning indtræffer umiddelbart og skyldes i væsentlig grad proteinets polymeriseringsgrad.

- VEYVONDI forhaler korrektion af den associerede faktor VIII-mangel. Ved intravenøs administration bindes VEYVONDI til endogen faktor VIII (som patienten danner normalt), og ved at stabilisere denne faktor undgås det, at den hurtigt nedbrydes. På grund af dette genopretter administration af VEYVONDI FVIII:C-niveauet til normalt niveau som en sekundær effekt. Efter den første infusion forventes niveauet af FVIII:C at stige til over 40 % inden for 6 timer og nå maksimum inden for 24 timer hos de fleste af patienterne, afhængigt af FVIII:C-koncentrationen ved baseline.

VEYVONDI er en rVWF, der indeholder ultrastore multimerer ud over de multimerer, der findes i plasma, da det ikke eksponeres for proteolyse af ADAMTS13 i fremstillingsprocessen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den kliniske sikkerhed, virkning og de farmakokinetiske data blev vurderet i 4 afsluttede forsøg (070701, 071001, 071101 og 071301), der inkluderede patienter med VWD. I alt 112 unikke forsøgspersoner (100 unikke forsøgspersoner med VWD i studierne 070701, 071001, 071101 og 071301 samt 12 forsøgspersoner med hæmofili A i studiet 071104) blev eksponeret for VEYVONDI under den kliniske udvikling.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med VEYVONDI i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af von Willebrands sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken (PK) af VEYVONDI er blevet fastlagt i tre kliniske forsøg ved vurdering af plasmaniveauet af VWF:RCo, von Willebrand-faktor:antigen (VWF:Ag) og von Willebrand-faktor:kollagenbindingsaktivitet (VWF:CB). I alle tre studier blev forsøgspersonerne evalueret, mens der ikke forekom blødninger. En vedvarende stigning i FVIII:C blev observeret seks timer efter en enkelt infusion af VEYVONDI.

Tabel 5 opsummerer PK for VEYVONDI efter infusion af 50 IE/kg VWF:RCo (PK_{50}) eller 80 IE/kg VWF:RCo (PK_{80}). Infusionens gennemsnitlige varighed var 16,5 minutter (SD ± 3,51 minutter) for 50 IE/kg (PK_{50}) og 11,8 minutter (± 2,86 minutter) for 80 IE/kg VWF:RCo (PK_{80}).

Tabel 5. Farmakokinetisk vurdering af VWF:RCo[f]

Parameter	Fase 1 PK_{50} VEYVONDI med octocog alfa[g] (studiet 070701) Gennemsnit (95 % CI) SD	Fase 3 PK_{50} VEYVONDI (studiet 071001) Gennemsnit (95 % CI) SD	Fase 3 PK_{80} VEYVONDI (studiet 071001) Gennemsnit (95 % CI) SD	Kirurgi PK_{50} VEYVONDI (studiet 071101) Gennemsnit (95 % CI) SD
$T_{1/2}$[a]	19,3 (14,3; 24,3) 10,99	22,6 (19,5; 25,7) 5,34	19,1 (16,7; 21,5) 4,32	17,8 (12,9; 22,8) 7,34
Cl[b]	0,04 (0,03; 0,05) 0,028	0,02 (0,02; 0,03) 0,005	0,03 (0,02; 0,03) 0,009	0,03 (0,02; 0,04) 0,011
IR ved 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
$AUC_{0\text{-}inf}$[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
$AUC_{0\text{-}inf}$/dosis[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] [timer]
[b] [dl/kg/timer]
[c] [(IE/dl)/(IE VWF:RCo/kg)]
[d] [(time*IE/dl)]
[e] [(time*IE/dl)/(IE VWF:RCo/kg)]
[f] [Der blev anvendt VWF:RCo-analyser med forskellig sensitivitet og forskellige måleområder: Fase 1: automatisk analyse 0,08-1,50 IE/ml og sensitiv manuel analyse 0,01-0,08 IE/ml; fase 3: automatisk analyse 0,08-1,50 IE/ml,
[g] Dette forsøg blev udført med ADVATE, en rekombinant faktor VIII

En eksplorativ analyse af de samlede data fra studierne 070701 og 071001 viste en statistik signifikant (ved 5 %-niveauet) længere middelopholdstid, en statistik signifikant (ved 5 %-niveauet) længere terminal halveringstid og statistik signifikant (ved 5 %-niveauet) større $AUC_{0\text{-}inf}$ for VWF:RCo efter administration sammen med VEYVONDI (50 IE/kg VWF:RCo) og samlet administration af VEYVONDI og octocog alfa (50 IE/kg VWF:RCo og 38,5 IE/kg rFVIII) end efter administration af pdVWF og plasma-deriveret faktor VIII (pdFVIII) (50 IE/kg pdVWF:RCo og 38,5 IE/kg pdFVIII).

I tillæg blev der udført fuld PK-vurdering af VEYVONDI efter en enkelt dosering og flere doseringer i studie 071301, som undersøgte langsigtet profylaktisk behandling hos i alt 23 forsøgspersoner med svær VWD (N=3 type 1, N=1 type 2A, N=1 type 2B, N=18 type 3). PK-parametre udledt fra disse vurderinger bekræftede resultaterne fra tidligere forsøg (se tabel 5 herover), og en statistisk sammenligning af vigtige VWF PK-parametre mellem start og måned 12 af den profylaktiske behandling viste ingen signifikante forskelle.

PK-data for VWF (N=100) på tværs af de forskellige studier blev evalueret ved at bruge en tilgang med PK-modellering og simulering af populationen. Disse resultater bekræftede, at PK fra VWF:RCo både er dosisuafhængig (interval: 2,0 til 80 IE/kg) og tidsuafhængig (op til 1,5 år). Kovariate evalueringer indikerede ingen klinisk meningsfuld indflydelse fra køn og race på VWF:RCo PK; kropsvægten blev identificeret som et signifikant kovariat.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Karcinogenicitet, nedsat fertilitet og fosterudvikling er ikke undersøgt. I en human *ex vivo*-placentaperfusionsmodel er det påvist, at VEYVONDI ikke krydser den humane placentabarriere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Natriumcitrat (E 331)
Glycin (E 640)
Trehalosedihydrat
Mannitol (E 421)
Polysorbat 80 (E 433)

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Opbevaringstid efter rekonstitution:

Det er påvist, at væskens kemiske og fysiske holdbarhed, mens den er i brug, er 3 timer ved 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet bruges med det samme. Hvis blandingen ikke bruges omgående, er opbevaringstiderne og forholdene inden brugen brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Pulver

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

VEYVONDI 650 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hver pakning indeholder:
- pulver i et hætteglas (type I-glas) med prop af butylgummi
- 5 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med gummiprop (chlorbutyl eller bromobutyl)
- et rekonstitutionssæt (Mix2Vial)

VEYVONDI 1300 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

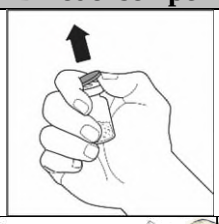
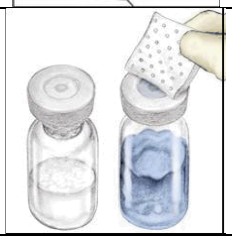
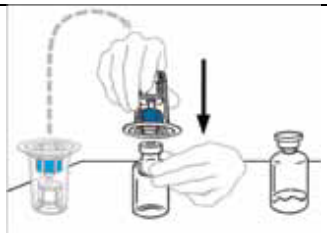
Hver pakning indeholder:
- pulver i et hætteglas (type I-glas) med prop af butylgummi
- 10 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med gummiprop (bromobutyl)
- et rekonstitutionssæt (Mix2Vial)

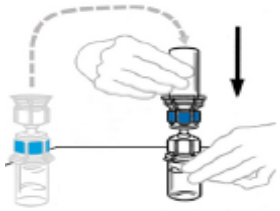
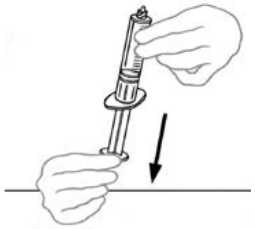
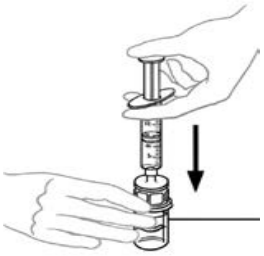
6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

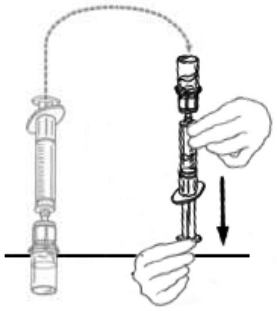
Generelle instruktioner

- Kontrollér udløbsdatoen, og sørg for, at hætteglasset med VEYVONDI-pulver og vandet til injektionsvæske (solvens) har stuetemperatur inden klargøring. Må ikke anvendes efter den udløbsdato, der står på etiketterne og pakningen.
- Anvend antiseptisk teknik (rene forhold med lav forekomst af bakterier) og en jævn arbejdsoverflade under rekonstitutionsproceduren. Vask hænder, og tag rene undersøgelseshandsker på (brug af handsker er valgfri).
- Brug det rekonstituerede lægemiddel (efter blanding af pulveret med det medfølgende vand) hurtigst muligt og inden for tre timer. Du kan opbevare det rekonstituerede lægemiddel ved stuetemperatur, dog maks. 25 °C, i op til tre timer.
- Sørg for, at hætteglasset med VEYVONDI-pulver og det steriliserede vand til injektionsvæsker (solvens) har stuetemperatur inden klargøring.
- Brug plastiksprøjter sammen med dette lægemiddel, da proteinerne i lægemidlet kan sætte sig fast på overfladen af glassprøjter.
- Vonicog alfa må ikke blandes med andre lægemidler, med undtagelse af octocog alfa (ADVATE).

Instruktioner vedrørende rekonstitution og anvendelse

	Trin	Billedeksempel
1	Fjern låget fra hætteglassene med VEYVONDI-pulver og -solvens, så midten af gummiproppen bliver synlig.	
2	Desinficer propperne med hver sin sterile alkoholserviet (eller en anden egnet steril opløsning, som lægen eller hæmofilibehandlingscentret foreslår) ved at gnide proppen i flere sekunder. Lad gummiproppen tørre. Placer hætteglassene på en jævn overflade.	
3	Åbn Mix2Vial-pakningen ved at trække låget helt af uden at røre indholdet af pakningen. Lad Mix2Vial-sættet blive i pakningen.	Intet billede
4	Vend bunden på pakningen med Mix2Vial-sættet opad, og anbring den oven på hætteglasset med solvens. Stik den blå plastikspids på sættet ned i midten af proppen på hætteglasset med solvens ved at trykke hårdt lige ned. Hold fast i kanten af pakken, og løft pakken af Mix2Vial-sættet. Sørg for ikke at røre ved den gennemsigtige plastikspids. Hætteglasset med solvens er nu forbundet til Mix2Vial-sættet og er klar til at blive forbundet til VEYVONDI-hætteglasset.	

5	Forbind hætteglasset med solvens til VEYVONDI-hætteglasset ved at vende hætteglasset med solvens med bunden opad og anbringe det oven på hætteglasset med VEYVONDI-pulver. Stik den gennemsigtige plastikspids helt igennem proppen på hætteglasset med VEYVONDI ved at trykke hårdt lige ned. Dette skal gøres med det samme for at holde væsken fri for bakterier. Solvensen vil flyde ind i hætteglasset med VEYVONDI ved hjælp af vakuum. Kontrollér, at al solvensen er overført. Må ikke anvendes, hvis der ikke er vakuum, og solvensen ikke flyder ind i hætteglasset med VEYVONDI.	
6	Drej de forbundne hætteglas forsigtigt og konstant, eller lad det rekonstituerede lægemiddel stå i 5 minutter, og drej så forsigtigt for at sikre, at pulveret er helt opløst. Må ikke omrystes. Omrystning vil påvirke lægemidlet negativt. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.	
7	Kobl de to sider af Mix2Vial fra hinanden ved at holde om den gennemsigtige plastikside af Mix2Vial-sættet, som er monteret på VEYVONDI-hætteglasset, med den ene hånd og den blå plastikside af Mix2Vial-sættet, som er monteret på solvens-hætteglasset, med den anden hånd. Drej den blå plastikside mod uret, og træk forsigtigt de to hætteglas fra hinanden. Rør ikke ved enden af den plastikkonnektor, der er monteret på VEYVONDI-hætteglasset med det opløste lægemiddel. Placer VEYVONDI-hætteglasset på en jævn arbejdsflade. Kassér det tomme solvenshætteglas.	
8	Træk luft ind i den tomme, sterile engangssprøjte af plastik ved at trække stemplet tilbage. Mængden af luft skal svare til den mængde rekonstitueret VEYVONDI, som du vil trække ud af hætteglasset.	
9	Lad VEYVONDI-hætteglasset (med det rekonstituerede lægemiddel) stå på den jævne arbejdsflade, montér sprøjten på den gennemsigtige plastikkonnektor, og drej sprøjten med uret.	
10	Hold hætteglasset med den ene hånd, og brug den anden hånd til at skubbe al luften fra sprøjten ind i hætteglasset.	

11	Vend den monterede sprøjte og VEYVONDI-hætteglasset, så hætteglasset er øverst. Sørg for at holde sprøjtens stempel trykket ind. Træk VEYVONDI ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.	
12	Undgå at skubbe og trække opløsningen frem og tilbage mellem sprøjten og hætteglasset. Det kan skade lægemidlet. Når sprøjten er klar til infusion, afmonteres sprøjten ved at dreje den mod uret. Inspicer sprøjten visuelt for partikelmateriale. Opløsningen skal være klar og farveløs. Brug ikke opløsningen, hvis der ses flager eller partikler, og underret lægen.	
13	Hvis du skal bruge mere end ét hætteglas med VEYVONDI til din dosis: • Lad sprøjten sidde på hætteglasset, indtil et ekstra hætteglas er klargjort. • Følg rekonstitutionstrinene ovenfor (2 til 8) for at klargøre det ekstra hætteglas med VEYVONDI, og brug et nyt Mix2Vial-sæt til hvert hætteglas.	
14	Indholdet af to hætteglas kan trækkes ind i én enkelt sprøjte. **BEMÆRK:** Når du skubber luft ind i hætteglas nr. to med VEYVONDI, som skal samles i en sprøjte, skal hætteglasset og den forbundne sprøjte holdes med hætteglasset øverst.	

Instruktioner vedrørende indgivelse

Den klargjorte opløsning i sprøjten skal kontrolleres for partikelmateriale og misfarvning før indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og uden partikler). Det er ikke ualmindeligt, at der er nogle få flager eller partikler tilbage i **hætteglasset med lægemiddel efter rekonstitution**. Det filter, der følger med Mix2Vial-sættet, fjerner disse partikler helt. Filtrering påvirker ikke dosisberegningerne. **Opløsningen i sprøjten** må ikke anvendes, hvis den er uklar eller indeholder flager eller partikler efter filtrering.

1. Sæt infusionskanylen på sprøjten med VEYVONDI-opløsning. Af hensyn til patienten foretrækkes et infusionssæt med vinger (butterfly/sommerfuglekanyle). Peg kanylen opad, og fjern eventuelle luftbobler ved at banke forsigtigt på sprøjten med fingeren og langsomt og forsigtigt skubbe luften ud af sprøjten og kanylen.
2. Anlæg en staseslange, og klargør infusionsstedet ved at tørre huden grundigt af med en steril alkoholserviet (eller en anden egnet steril opløsning, som lægen eller hæmofilicentret foreslår).
3. Før kanylen ind i venen, og fjern staseslangen. Infunder VEYVONDI langsomt. Der må højst infunderes 4 ml i minuttet. Fjern den tomme sprøjte. Hvis din dosis kræver flere sprøjter, monteres og indgives hver enkelt ekstra sprøjte med VEYVONDI én ad gangen.
   Bemærk:
   Fjern først sommerfuglekanylen, når alle sprøjter er blevet indgivet, og rør ikke den Luer-port, der er forbundet til sprøjten.
   Hvis der er ordineret rekombinant faktor VIII, administreres rekombinant faktor VIII inden for 10 minutter efter, at infusionen af VEYVONDI er færdig.
4. Tag kanylen ud af venen, og brug steril gaze til at lægge tryk på infusionsstedet i flere minutter.

Hvis der er brug for større mængder VEYVONDI, er det muligt at samle to hætteglas VEYVONDI. Indholdet af hvert rekonstitueret VEYVONDI-præparat kan trækkes ind i én enkelt sprøjte. I så fald skal den allerede fortyndede opløsning af VEYVONDI dog ikke fortyndes yderligere.

Opløsningen skal langsomt indgives intravenøst (se pkt. 4.2) med højst 4 ml/min.
Sæt ikke hætten på kanylen igen. Anbring kanylen, sprøjten og de tomme VEYVONDI- og solvenshætteglas i en beholder til skarpe genstande til korrekt bortskaffelse. Disse artikler må ikke bortskaffes sammen med husholdningsaffaldet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. august 2018
Dato for seneste fornyelse: 23 juni 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på de fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (650 IE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VEYVONDI 650 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
vonicog alfa (rekombinant human von Willebrand-faktor)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 650 IE vonicog alfa, ca. 130 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker
Specifik aktivitet: ca. 110 IE VWF:RCo/mg protein

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Natriumcitrat, glycin, trehalosedihydrat, mannitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med pulver, 1 hætteglas med solvens (5 ml), 1 Mix2Vial-sæt

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1298/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

VEYVONDI 650 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

PULVERHÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

VEYVONDI 650 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
vonicog alfa
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SOLVENSHÆTTEGLASETIKET (5 ml)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til VEYVONDI
Vand til injektionsvæsker
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (1300 IE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VEYVONDI 1300 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
vonicog alfa (rekombinant human von Willebrand-faktor)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 1300 IE vonicog alfa, ca. 130 IE/ml efter rekonstitution med 10 ml vand til injektionsvæsker
Specifik aktivitet: ca. 110 IE VWF:RCo/mg protein

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Natriumcitrat, glycin, trehalosedihydrat, mannitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med pulver, 1 hætteglas med solvens (10 ml), 1 Mix2Vial-sæt

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1298/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

VEYVONDI 1300 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

PULVERHÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

VEYVONDI 1300 IE
Pulver til injektionsvæske, opløsning
vonicog alfa
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SOLVENSHÆTTEGLASETIKET (10 ml)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til VEYVONDI
Vand til injektionsvæsker
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

VEYVONDI 650 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
VEYVONDI 1300 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
vonicog alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge VEYVONDI
3. Sådan skal du bruge VEYVONDI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

VEYVONDI indeholder det aktive stof vonicog alfa, der er en rekombinant human von Willebrand-faktor (rVWF). Det opfører sig på samme måde som naturlig human von Willebrand-faktor (VWF) i kroppen. VWF er bæremolekyle for koagulationsfaktor VIII og medvirker til, at blod størkner ved at få blodplader til at klæbe til sår og på den måde medvirke til at blodet størkner. Mangel på VWF øger tendensen til blødning.

VEYVONDI bruges til at forebygge og behandle blødningsepisoder, herunder blødning under operation hos voksne patienter (i alderen 18 år og derover), som har von Willebrands sygdom. Det bruges, når behandling med en anden medicin, desmopressin, ikke virker eller ikke kan gives.

Von Willebrands sygdom er en arvelig blødersygdom, der skyldes mangel på eller en utilstrækkelig mængde af von Willebrand-faktor. Hos patienter, der har sygdommen, størkner blodet ikke normalt, og blødninger varer længere. Ved indgivelse af von Willebrand-faktor (VWF) kan der rettes op på manglen af von Willebrand-faktor.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge VEYVONDI

Brug ikke VEYVONDI
- hvis du er allergisk over for vonicog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for muse- eller hamsterproteiner

Er du i tvivl, så spørg lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger VEYVONDI.

Der er en risiko for, at du kan få en overfølsomhedsreaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) på VEYVONDI. Din læge bør oplyse dig om de tidlige tegn på alvorlige allergiske reaktioner såsom øget puls, udslæt, nældefeber, blærer, udbredt kløe, hævelse af læber og tunge, vejrtrækningsbesvær, hvæsende åndedræt, trykken for brystet, hjertebanken, tilstoppet næse, røde øjne, generel fornemmelse af utilpashed og svimmelhed. Dette kan være tidlige symptomer på en overfølsomhedsreaktion. **Hvis nogen af disse symptomer opstår, skal du stoppe infusionen med det samme og kontakte lægen. Svære symptomer, herunder vejrtrækningsbesvær og svimmelhed, kræver akut behandling omgående.**

Patienter, der udvikler inhibitorer
Inhibitorer (antistoffer) over for VWF kan opstå hos nogle patienter, der får lægemidlet. Disse inhibitorer kan, især ved høje niveauer, medføre, at behandlingen ikke længere virker korrekt. Du vil blive overvåget nøje for det tilfælde, at du udvikler disse inhibitorer.
- Fortæl det straks til lægen, hvis din blødning ikke holdes under kontrol med VEYVONDI.

Hvis din VWF eller faktor VIII i plasma ikke når det forventede niveau med VEYVONDI på basis af de testresultater, som din læge følger, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt, kan det skyldes tilstedeværelse af VWF- eller faktor VIII-antistoffer. Det vil din læge undersøge. Du skal måske have en højere dosis VEYVONDI eller en højere dosis faktor VIII, eller en helt anden medicin til at kontrollere blødningerne. Du må ikke øge den totale dosis af VEYVONDI for at kontrollere din blødning uden først at tale med din læge om det.

Hvis du tidligere er blevet behandlet med plasma-deriverede VWF-koncentrater, kan du have nedsat reaktion på VEYVONDI, fordi du allerede har antistoffer mod lægemidlet. Lægen vil muligvis justere din dosis efter dine laboratorieresultater.

Trombolisme og embolisme (blodpropper)
Der er risiko for, at der opstår blodpropper, hvis du har kendte kliniske eller laboratoriemæssige risikofaktorer. Derfor vil lægen overvåge dig for tidlige tegn på blodpropper.

FVIII-lægemidler kan indeholde varierende mængder af VWF. Derfor bør ethvert FVIII-præparat, der skal indgives sammen med VEYVONDI, være et rent FVIII-præparat.

Hvis du tidligere har haft problemer med blodpropper eller tilstoppede blodårer (tromboemboliske komplikationer), skal du straks fortælle det til lægen.

Børn og unge
VEYVONDI er ikke godkendt til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med VEYVONDI
Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning
Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Det er ikke sandsynligt, at VEYVONDI vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

VEYVONDI indeholder natrium
Dette lægemiddel indeholder 5,2 mg natrium (hoved komponent af madlavnings-/bordsalt) i hvert 650 IE hætteglas eller 10,4 mg natrium i hvert 1300 IE hætteglas.

Det svarer til 2,2 % af det maksimale anbefalede daglige indtag via kosten for en voksen, når der forudsættes en legemsvægt på 70 kg og en dosis på 80 IE/kg legemsvægt.

Dette skal tages i betragtning, hvis du er på en natriumkontrolleret diæt.

3. Sådan skal du bruge VEYVONDI

Din behandling med VEYVONDI bliver overvåget af en læge, der har erfaring med behandling af patienter med von Willebrands sygdom.

Lægen vil beregne din dosis af VEYVONDI (i internationale enheder eller IE). Dosen afhænger af:
- hvor meget du vejer
- hvor du bløder
- hvor meget du bløder
- din almentilstand
- den påkrævede operation
- VWF-aktivitetsniveauet i dit blod efter indgrebet
- hvor alvorlig din sygdom er.

Din læge kan teste dit blod for at sikre, at dit niveau af von Willebrand-faktor er tilstrækkeligt højt. Det er særligt vigtigt, hvis du skal gennemgå en større operation.

Behandling af blødningsepisoder

Lægen beregner den dosis, der er mest passende for dig, hvor ofte du skal have VEYVONDI og hvor længe.

Ved mindre blødninger (f.eks. næseblod, blødning i munden, kraftig menstruationsblødning) er hver startdosis normalt på 40 til 50 IE/kg og ved større blødninger (alvorligt eller behandlingsresistent næseblod, kraftig menstruationsblødning, mavetarmblødning, traume i centralnervesystemet, ledblødning eller traumatisk blødning) er hver startdosis på 50 til 80 IE/kg. Efterfølgende doser (efter klinisk behov) er på 40 til 50 IE/kg hver 8. til 24. time ved mindre blødninger, så længe det vurderes klinisk nødvendigt, og ved større blødninger 40 til 60 IE/kg i ca. 2-3 dage.

Hvis du føler, at VEYVONDI ikke virker godt nok, skal du tale med din læge. Din læge vil tage prøver for at sikre, at dit niveau af von Willebrand-faktor er tilstrækkeligt højt. Hvis du bruger VEYVONDI hjemme, vil din læge sørge for, at du får vist, hvordan du skal give infusionen, og hvor meget du skal have.

Forebyggelse af blødning ved planlagt operation

For at forebygge omfattende blødning vil lægen vurdere FVIII:C-niveauet inden for 3 timer før en operation. Hvis dit FVIII-niveau er utilstrækkeligt, giver lægen dig muligvis en dosis på 40-60 IE/kg VEYVONDI 12-24 timer (præoperativ dosis), før en planlagt operation påbegyndes for at hæve FVIII-niveauet til målniveauet (0,4 IE/ml ved mindre og mindst 0,8 IE/ml ved større operationer). Inden for 1 time før en operation får du en dosis VEYVONDI, som er baseret på vurderingen 3 timer før operationen. Dosen afhænger af patientens VWF- og FVIII-niveau samt af den forventede type og sværhedsgrad af blødningen.

Profylaksebehandling

Den normale startdosis for langsigtet profylakse mod blødningsepisoder er 40 til 60 IE/kg to gange ugentligt. Dosen kan justeres til maksimalt 80 IE/kg én til tre gange per uge, afhængigt af din tilstand og hvor godt VEYVONDI virker for dig. Din læge vil beregne den dosis, der passer bedst til dig, hvor ofte du skal have VEYVONDI og i hvor lang tid.

Sådan gives VEYVONDI
VEYVONDI tilføres som regel via en infusion i en vene (intravenøst) af lægen eller sygeplejersken. Detaljeret instruktion i blanding og indgivelse findes til sidst i denne indlægsseddel.

Brug til børn og unge
VEYVONDI er ikke godkendt til børn og unge under 18 år.

Hvis du har brugt for meget VEYVONDI
Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Hvis du har indgivet mere VEYVONDI end anbefalet, skal du fortælle det til lægen hurtigst muligt. Der kan være risiko for dannelse af blodpropper (trombose) ved en utilsigtet høj dosis.

Hvis du har glemt at bruge VEYVONDI
- Du må ikke tilføre en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
- Fortsæt med den næste infusion som planlagt, og fortsæt derefter som anvist af lægen.

Hvis du holder op med at bruge VEYVONDI
Du må ikke stoppe med at bruge VEYVONDI uden at have rådført dig med lægen.
Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan få en alvorlig allergisk reaktion over for VEYVONDI.

Du skal **stoppe infusionen** og **straks kontakte lægen,** hvis du får nogen af de følgende tidlige symptomer på alvorlige allergiske reaktioner:
- udslæt eller nældefeber, kløe over hele kroppen
- sammensnøring i halsen, brystsmerter eller trykken for brystet
- åndedrætsbesvær, ørhed, hjertebanken
- svimmelhed, kvalme eller besvimelse.

Følgende bivirkninger er rapporteret med VEYVONDI:

Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 personer)
- hovedpine

Almindelig (op til 1 ud af 10 personer)
- kvalme
- opkastning
- snurren eller brænden på infusionsstedet
- ubehag i brystområdet
- svimmelhed
- vertigo (en følelse af at snurre rundt)
- blodpropper
- hedeture
- kløe
- højt blodtryk
- muskeltrækninger
- usædvanlig smag
- øget puls

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende

kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
- Må ikke nedfryses.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Opløsningen må ikke opbevares i køleskab efter klargøringen.
- Brug det klargjorte lægemiddel inden for 3 timer for at undgå risikoen for mikrobiel forurening, da lægemidlet ikke indeholder konserveringsmidler.
- Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Bortskaf al ubrugt væske på en passende måde.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

VEYVONDI indeholder:
Aktivt stof: vonicog alfa (rekombinant human von Willebrand-faktor).

VEYVONDI 650 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 650 internationale enheder (IE) vonicog alfa. Efter klargøring med de medfølgende 5 ml solvens (opløsningsvæske) indeholder VEYVONDI ca. 130 IE/ml vonicog alfa.

VEYVONDI 1300 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 1300 internationale enheder (IE) vonicog alfa. Efter klargøring med de medfølgende 10 ml solvens indeholder VEYVONDI ca. 130 IE/ml vonicog alfa.

Øvrige indholdsstoffer:
- Natriumcitrat, glycin, trehalosedihydrat, mannitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.
- Se punkt 2 "VEYVONDI indeholder natrium".

Udseende og pakningsstørrelser
VEYVONDI er et hvidt til råhvidt pulver. Efter klargøring, når opløsningen trækkes ind i sprøjten, er den klar og farveløs at se på og fri for flager eller andre fremmede partikler.

Hver pakning med VEYVONDI 650 IE indeholder:
- pulver i et hætteglas med gummiprop
- 5 ml solvens i et hætteglas med gummiprop
- et rekonstitutionssæt (Mix2Vial)

Hver pakning med VEYVONDI 1300 IE indeholder:
- pulver i et hætteglas med gummiprop
- 10 ml solvens i et hætteglas med gummiprop
- et rekonstitutionssæt (Mix2Vial)

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

Fremstiller
Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

France
Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
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 ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

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

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Instruktioner vedrørende klargøring og administration

Generelle instruktioner

Kontrollér udløbsdatoen, og sørg for, at hætteglasset med VEYVONDI-pulver og vandet til injektionsvæsker (solvens) har stuetemperatur inden klargøring. Brug ikke VEYVONDI efter den udløbsdato, der står på etiketterne og pakningen.

Anvend antiseptisk teknik (rene forhold med lav forekomst af bakterier) og en jævn arbejdsflade under klargøringsproceduren. Vask hænder, og tag rene undersøgelseshandsker på (brug af handsker er valgfri).

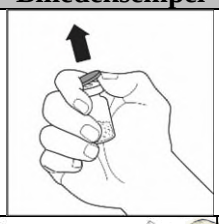
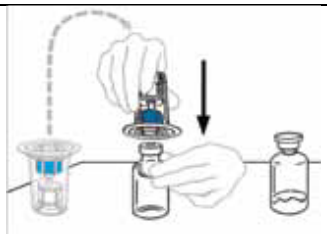
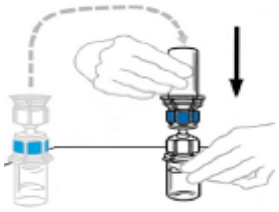
Brug det klargjorte lægemiddel (efter blanding af pulveret med det medfølgende vand) hurtigst muligt og inden for tre timer. Du kan opbevare det klargjorte lægemiddel ved stuetemperatur, dog maks. 25 °C, i op til tre timer. Det klargjorte lægemiddel må ikke opbevares i køleskab. Kasseres efter tre timer.

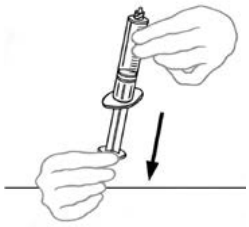
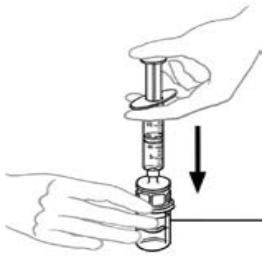
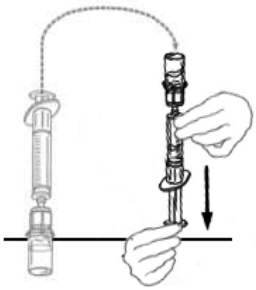
Sørg for, at hætteglasset med VEYVONDI-pulver og det steriliserede vand til injektionsvæsker (solvens) har stuetemperatur inden klargøring.

Brug plastiksprøjter sammen med dette lægemiddel, da proteinerne i lægemidlet kan sætte sig fast på overfladen af glassprøjter.

VEYVONDI må ikke blandes med andre lægemidler med undtagelse af octocog alfa (ADVATE).

Instruktioner vedrørende klargøring

	Trin	Billedeksempel
1	Fjern låget fra hætteglassene med VEYVONDI-pulver og -solvens, så midten af gummiproppen bliver synlig.	
2	Desinficer propperne med hver sin sterile alkoholserviet (eller en anden egnet steril opløsning, som lægen eller hæmofilibehandlingscentret foreslår) ved at gnide proppen i flere sekunder. Lad gummipropperne tørre. Placer hætteglassene på en jævn overflade.	
3	Åbn pakningen med Mix2Vial-sættet ved at trække låget helt af uden at røre indholdet i pakningen. Lad Mix2Vial-sættet blive i pakningen.	Intet billede
4	Vend bunden på pakningen med Mix2Vial-sættet opad, og anbring den oven på hætteglasset med solvens. Stik den blå plastikspids på sættet ned i midten af proppen på hætteglasset med solvens ved at trykke hårdt lige ned. Hold fast i kanten af pakningen, og løft den af Mix2Vial-sættet. Sørg for ikke at røre ved den gennemsigtige plastikspids. Hætteglasset med solvens er nu forbundet til Mix2Vial-sættet og er klar til at blive forbundet til VEYVONDI-hætteglasset.	
5	Forbind hætteglasset med solvens til VEYVONDI-hætteglasset ved at vende hætteglasset med solvens med bunden opad og anbringe det oven på hætteglasset med VEYVONDI-koncentrat. Stik den gennemsigtige plastikspids helt igennem proppen på hætteglasset med VEYVONDI ved at trykke hårdt lige ned. Dette skal gøres med det samme for at holde væsken fri for bakterier. Solvensen vil flyde ind i hætteglasset med VEYVONDI ved hjælp af vakuum. Kontrollér, at al solvensen er overført. Må ikke anvendes, hvis der ikke er vakuum, og solvensen ikke flyder ind i hætteglasset med VEYVONDI.	
6	Drej de forbundne hætteglas forsigtigt og konstant, eller lad det rekonstituerede lægemiddel stå i 5 minutter, og drej så forsigtigt for at sikre, at pulveret er helt opløst. Må ikke omrystes. Omrystning vil påvirke lægemidlet negativt. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.	

7	Kobl de to sider af Mix2Vial fra hinanden ved at holde om den gennemsigtige plastikside af Mix2Vial-sættet, som er monteret på VEYVONDI-hætteglasset, med den ene hånd og den blå plastikside af Mix2Vial-sættet, som er monteret på solvens-hætteglasset, med den anden hånd. Drej den blå plastikside mod uret, og træk forsigtigt de to hætteglas fra hinanden. Rør ikke ved enden af den plastikkonnektor, der er monteret på VEYVONDI-hætteglasset med det opløste lægemiddel. Placer VEYVONDI-hætteglasset på en jævn arbejdsflade. Kassér det tomme solvenshætteglas.	
8	Træk luft ind i den tomme, sterile engangssprøjte af plastik ved at trække stemplet tilbage. Mængden af luft skal svare til den mængde rekonstitueret VEYVONDI, som du vil trække ud af hætteglasset.	
9	Lad VEYVONDI-hætteglasset (med det opløste lægemiddel) stå på den jævne arbejdsflade, montér sprøjten på den gennemsigtige plastikkonnektor, og drej sprøjten med uret.	
10	Hold hætteglasset med den ene hånd, og brug den anden hånd til at skubbe al luften fra sprøjten ind i hætteglasset	
11	Vend den monterede sprøjte og VEYVONDI-hætteglasset, så hætteglasset er øverst. Sørg for at holde sprøjtens stempel trykket ind. Træk VEYVONDI ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.	
12	Undgå at skubbe og trække opløsningen frem og tilbage mellem sprøjten og hætteglasset. Det kan beskadige lægemidlet. Når du er klar til at udføre infusionen, afmonteres sprøjten ved at dreje den mod uret. Inspicer sprøjten visuelt for partikelmateriale. Opløsningen i sprøjten skal være klar. Brug ikke opløsningen, hvis der ses flager eller partikler, og underret lægen.	

13	Hvis du skal bruge mere end ét hætteglas med VEYVONDI til din dosis: • Lad sprøjten sidde på hætteglasset, indtil et ekstra hætteglas er klargjort. • Følg rekonstitutionstrinene ovenfor (2 til 8) for at klargøre det ekstra hætteglas med VEYVONDI, og brug et nyt Mix2Vial-sæt til hvert hætteglas	
14	Indholdet af to hætteglas kan trækkes ind i én enkelt sprøjte. **BEMÆRK:** Når du skubber luft ind i hætteglas nr. to med VEYVONDI, som skal samles i én sprøjte, skal hætteglasset og den forbundne sprøjte anbringes, så hætteglasset er øverst.	

Instruktioner vedrørende indgivelse

Den klargjorte opløsning i sprøjten skal kontrolleres for partikelmateriale og misfarvning før indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og uden partikler). Det er ikke ualmindeligt, at der er nogle få flager eller partikler tilbage i **hætteglasset med lægemiddel efter rekonstitution**. Det filter, der sidder i Mix2Vial-sættet, fjerner disse partikler helt. Filtrering påvirker ikke dosisberegningerne. **Opløsningen i sprøjten** må ikke anvendes, hvis den er uklar eller indeholder flager eller partikler efter filtrering.

1. Monter infusionskanylen på sprøjten med VEYVONDI-opløsning. Af hensyn til patienten foretrækkes et infusionssæt med vinger (sommerfugl). Peg kanylen opad, og fjern eventuelle luftbobler ved at banke forsigtigt på sprøjten med fingeren og langsomt og forsigtigt skubbe luften ud af sprøjten og kanylen.
2. Anlæg en staseslange, og klargør infusionsstedet ved at tørre huden grundigt af med en steril alkoholserviet (eller en anden egnet steril opløsning, som lægen eller hæmofilicentret foreslår).
3. Før kanylen ind i venen, og fjern staseslangen. Indgiv VEYVONDI langsomt. Der må højst indgives 4 ml i minuttet. Fjern den tomme sprøjte. Hvis din dosis kræver flere sprøjter, monteres og indgives hver enkelt ekstra sprøjte med VEYVONDI én ad gangen.
   Bemærk:
   Fjern først sommerfuglekanylen, når alle sprøjter er blevet indgivet, og rør ikke den Luer-port, der er forbundet til sprøjten.
   Hvis der er ordineret rekombinant faktor VIII, indgives rekombinant faktor VIII inden for 10 minutter efter, at infusionen af VEYVONDI er færdig.
4. Tag kanylen ud af venen, og brug steril gaze til at lægge tryk på infusionsstedet i flere minutter.

Hvis der er brug for større mængder VEYVONDI, er det muligt at samle to hætteglas VEYVONDI. Indholdet af hvert rekonstitueret VEYVONDI-præparat kan trækkes ind i én enkelt sprøjte. I så fald skal den allerede fortyndede opløsning dog ikke fortyndes yderligere.
Sæt ikke hætten på kanylen igen. Anbring kanylen, sprøjten og de tomme VEYVONDI- og solvenshætteglas i en beholder til skarpe genstande til korrekt bortskaffelse. Disse artikler må ikke bortskaffes sammen med husholdningsaffaldet.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Behandling af blødningsepisoder (behandling efter behov)

Dosis og hyppighed skal fastsættes for den enkelte patient på basis af en klinisk vurdering, som tager højde for sværhedsgraden af blødningsepisoden, blødningsstedet, patientens anamnese og overvågning af passende kliniske og laboratoriemæssige foranstaltninger (både VWF:RCo- og FVIII:C-niveau).

Behandlingsstart

VEYVONDI skal administreres sammen med rekombinant faktor VIII, hvis FVIII:C-niveauet er < 40 %, eller er ukendt, for at kontrollere blødning. rFVIII-dosis skal beregnes efter forskellen mellem patientens FVIII:C-niveau ved baseline og det ønskede maksimale FVIII:C-niveau for at opnå et passende FVIII:C-plasmaniveau baseret på den omtrentlige gennemsnitlige genfinding på 0,02 (IE/ml)/(IE/kg). Den fulde VEYVONDI-dosis skal administreres efterfulgt af rFVIII inden for 10 minutter.

Beregning af dosis

VEYVONDI dosis [IE] = dosis [IE/kg] x kropsvægt [kg]

Efterfølgende infusioner

En efterfølgende dosis på 40 IE til 60 IE/kg VEYVONDI skal infunderes hver 8. til 24. time ifølge doseringsintervallerne i tabel 1, eller så længe det er klinisk relevant. Ved større blødningsepisoder opretholdes et VWF:RCo-dalniveau på over 50 %, så længe det vurderes at være nødvendigt.

Tabel 1. Dosisanbefalinger ved behandling af mindre og større blødninger

Blødning	**Startdosis [a] (IE VWF:RCo/kg legemsvægt)**	**Efterfølgende dosis**
Mindre (f.eks. epistaxis, oral blødning, menorrhagi)	40 til 50 IE/kg	40 til 50 IE/kg hver 8. til 24. time (eller så længe det vurderes klinisk nødvendigt)
Større [b] (f.eks. svær eller refraktær epistaxis, menorrhagi, gastrointestinal blødning, traume i centralnervesystemet, hæmartrose eller traumatisk hæmorrhagi)	50 til 80 IE/kg	40 til 60 IE/kg hver 8. til 24. time i ca. 2-3 dage (eller så længe det vurderes klinisk nødvendigt)

[a]Hvis der administreres rFVIII: Se indlægssedlen for rFVIII for instruktion i rekonstitution og indgivelse.
[b]En blødning bør anses for at være større, hvis en transfusion af røde blodceller er nødvendig eller potentielt indiceret, eller hvis blødningen forekommer på et kritisk anatomisk sted (f.eks. intrakraniel eller gastrointestinal hæmorrhagi).

Profylakse af blødning/hæmorrhagi og behandling ved elektiv kirurgi

Vurder FVIII:C-niveauet, før der indledes et kirurgisk indgreb. Det anbefalede minimumsmålniveau er 0,4 IE/ml for mindre og orale kirurgisk indgreb og 0,8 IE/ml for større kirurgisk indgreb.

Der kan administreres en dosis på 40-60 IE/kg VEYVONDI 12-24 timer (præoperativ dosis), før et elektivt kirurgisk indgreb påbegyndes, for at sikre et præoperativt endogent FVIII-niveau på mindst 0,4 IE/ml ved mindre og orale kirurgisk indgreb og 0,8 IE/ml ved større kirurgisk indgreb. Inden for 1 time før det kirurgiske indgreb skal patienterne have en dosis VEYVONDI baseret på vurderingen 3 timer før det kirurgiske indgreb. Dosen afhænger af patientens VWF- og FVIII-niveau samt af blødningens type og sværhedsgrad.

Hvis FVIII:C-niveauet ikke ligger på det anbefalede målniveau, skal en dosis VEYVONDI administreres alene inden for 1 time før indgrebet. Hvis FVIII:C-niveauet ikke ligger på det anbefalede målniveau, bør rFVIII administreres sammen med vonicog alfa for at hæve VWF:RCo og FVIII:C. Se tabel 2 for anbefalede FVIII:C-målkoncentrationer.

Tabel 2. Anbefalet maksimalt målniveau i plasma af VWF:RC og VFVIII:C skal opnås før et kirurgisk indgreb til profylakse af omfattende blødning under og efter kirurgiske indgreb

Type af kirurgisk indgreb	Maksimalt målniveau for VWF:RCo i plasma	Maksimalt målniveau for FVIII:C i plasma [a]	Beregning af rVWF-dosis (skal administreres inden for 1 time før et kirurgisk indgreb) (nødvendige IE af VWF:RCo)
Mindre	0,5-0,6 IE/ml	0,4-0,5 IE/ml	Δ[b] VWF:RCo x legemsvægt (kg) /IR [c]
Større	1 IE/ml	0,80-1 IE/ml	Δ[b] VWF:RCo x legemsvægt (kg) /IR [c]

[a] Ekstra rFVIII kan være nødvendig for at opnå det anbefalede maksimale målniveau for FVIII:C i plasma. Doseringsvejledning skal foretages på basis af IR.
[b] Δ = Maksimalt målniveau for VWF:RCo i plasma – baseline VWF:RCo i plasma
[c]IR = Incremental Recovery (inkrementel genfinding) målt hos forsøgspersonen. Hvis IR ikke er tilgængelig, forudsættes en IR på 0,02 IE/ml pr. IE/kg.

Under og efter kirurgiske indgreb

Efter indledning af det kirurgiske indgreb skal plasmaniveauet af VWF:RCo og FVIII:C monitoreres, og det intra- og postoperative substitutionsregime skal tilpasses efter de farmakokinetiske resultater, intensiteten og varigheden af den hæmostatiske udfordring og hospitalets plejestandard. Generelt skal hyppigheden af doseringen af VEYVONDI til postoperativ substitution ligge mellem to gange dagligt og én gang hver 48. time. Se tabel 3 for behandlingsanbefalinger til efterfølgende vedligeholdelsesdoser.

Tabel 3. Anbefalet mål for VWF:RCo- og FVIII:C-dalniveau i plasma og minimum varighed af behandling for efterfølgende vedligeholdelsesdoser til profylakse af omfattende blødninger efter kirurgiske indgreb

Type af kirurgisk indgreb	VWF:RCo Mål for dalniveau i plasma		FVIII:C Mål for dalniveau i plasma		Mindste varighed af behandling	Doseringshyppighed
	Op til 72 timer efter kirurgisk indgreb	Efter 72 timer efter kirurgisk indgreb	Op til 72 timer efter kirurgisk indgreb	Efter 72 timer efter kirurgisk indgreb		
Mindre	≥ 0,30 IE/ml	-	> 0,40 IE/ml	-	48 timer	Hver 12.-24. time/hver anden dag
Større	> 0,50 IE/ml	> 0,30 IE/ml	> 0,50 IE/ml	> 0,40 IE/ml	72 timer	Hver 12.-24. time/hver anden dag

Profylaktisk behandling

For indledning af langsigtet profylakse mod blødninger hos patienter med VWD, skal doser på 40 til 60 IE/kg af VEYVONDI, der administreres to gange ugentligt, overvejes. Afhængigt af patientens tilstand og kliniske respons, herunder pludselige blødninger, kan det være nødvendigt med højere doser (der ikke overstiger 80 IE/kg) og/eller en øget dosishyppighed (op til tre gange per uge).

Lægemidlets navn og batchnummer

Det anbefales på det kraftigste at registrere lægemidlets navn og batchnummer, hver gang VEYVONDI administreres til en patient, for derved at bevare en forbindelse mellem patienten og lægemidlets batchnummer.