

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VEYVONDI 650 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
VEYVONDI 1300 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### VEYVONDI 650 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält nominal 650 internationale Einheiten (I.E.) Vonicog alfa.  
Nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel enthält VEYVONDI ca. 130 I.E./ml Vonicog alfa.

### VEYVONDI 1300 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält nominal 1300 internationale Einheiten (I.E.) Vonicog alfa.  
Nach Rekonstitution mit 10 ml Lösungsmittel enthält VEYVONDI 130 I.E./ml Vonicog alfa.

Die spezifische Aktivität von VEYVONDI beträgt ungefähr 110 I.E. VWF:RCo/mg Protein. Zur Bestimmung der Aktivität des VWF (I.E.) wird der in der Europäischen Pharmakopoe beschriebene Test für die Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (VWF: RCo) verwendet. Die Ristocetin-Cofaktor-Aktivität des rekombinanten humanen Von-Willebrand-Faktors wurde gegen den Internationalen WHO-Standard für Von-Willebrand-Faktor-Konzentrat bestimmt.

Vonicog alfa ist ein gereinigter rekombinanter humaner Von-Willebrand-Faktor (rVWF). Er wird mittels rekombinanter DNA (rDNA)-Technologie in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt. Während der Zellkultivierung, Aufreinigung und Endformulierung werden keine exogenen Proteine menschlichen oder tierischen Ursprungs zugesetzt.

Das Arzneimittel enthält nur Spuren des rekombinanten Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen ( $\leq 0,01$  I.E. FVIII/I.E. VWF: RCo). Zur Bestimmung der Aktivität wird der in der Europäischen Pharmakopoe beschriebene chromogene Test verwendet.

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche mit 650 I.E. in Pulverform enthält 5,2 mg Natrium.  
Jede Durchstechflasche mit 1300 I.E. in Pulverform enthält 10,4 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist ein weißes bis cremefarbenes, lyophilisiertes Pulver.  
Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

VEYVONDI ist indiziert bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit Von-Willebrand-Syndrom (VWS), wenn eine Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) alleine nicht wirksam oder nicht indiziert ist, für die:

- Behandlung von Blutungen und Blutungen bei Operationen
- Vorbeugung von Blutungen bei Operationen

VEYVONDI darf nicht zur Behandlung von Hämophilie A angewendet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie des Von-Willebrand-Syndroms (VWS) soll unter Aufsicht eines in der Behandlung von Gerinnungsstörungen erfahrenen Arztes erfolgen.

#### Dosierung

Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung müssen individuell in Abhängigkeit von der klinischen Beurteilung festgelegt werden und richten sich nach dem Körpergewicht des Patienten, Art und Schweregrad der Blutungsepisoden/operativen Eingriffe sowie dem klinischen Bild und den gemessenen Laborwerten. Die nach Körpergewicht berechnete Dosis muss möglicherweise bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten angepasst werden.

Im Allgemeinen hebt 1 I.E./kg (VWF:RCo/VEYVONDI/Vonicog alfa) den Plasmaspiegel des VWF:RCo um 0,02 I.E./ml (2 %) an.

Die Hämostase kann erst dann sichergestellt werden, wenn die Gerinnungsaktivität des Faktors VIII (FVIII:C) mindestens 0,4 I.E./ml beträgt ( $\geq 40$  % der normalen Aktivität). Je nach FVIII:C-Baseline-Werten des Patienten erhöht eine einzelne Infusion rVWF bei der Mehrheit der Patienten die endogene FVIII:C-Aktivität innerhalb von 6 Stunden auf über 40 % und führt zu einer Aufrechterhaltung dieses Spiegels über einen Zeitraum von bis zu 72 Stunden nach der Infusion. Dosis und Dauer der Therapie richten sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, der Art und dem Schweregrad der Blutung sowie den VWF:RCo- und FVIII:C-Werten. Wenn der FVIII:C-Basispiegel im Plasma des Patienten  $< 40$  % oder unbekannt ist, sowie in allen Situationen, in denen eine schnelle Korrektur der Hämostase erforderlich ist, wie bei Behandlung von akuten Blutungen, schweren Traumata oder Noteingriffen, muss mit der ersten Infusion von VEYVONDI gleichzeitig ein rekombinantes Faktor-VIII-Präparat (rFVIII) verabreicht werden, um hämostatische FVIII:C-Plasmaspiegel zu erreichen.

Sollte jedoch ein sofortiger Anstieg von FVIII:C nicht erforderlich sein oder der FVIII:C-Basispiegel ausreichen, um eine Hämostase zu erreichen, kann der Arzt entscheiden, die erste Infusion mit VEYVONDI ohne gleichzeitige Anwendung von rFVIII zu verabreichen.

Um einen übermäßigen FVIII:C-Anstieg zu vermeiden, wird bei schweren Blutungen oder großen chirurgischen Eingriffen, die wiederholte, häufige Infusionen erfordern, die Überwachung der FVIII:C-Werte empfohlen, um entscheiden zu können, ob für Folgeinfusionen ein rFVIII erforderlich ist.

#### Behandlung von Blutungsepisoden (Bedarfsbehandlung)

##### *Behandlungsbeginn*

Die erste Dosis VEYVONDI sollte 40 bis 80 I.E. pro kg Körpergewicht betragen. Durch die Substitution sollten Spiegel von VWF:RCo  $> 0,6$  I.E./ml (60 %) und FVIII:C  $> 0,4$  I.E./ml (40 %) erreicht werden. Dosierungsrichtlinien für die Behandlung leichter und schwerer Blutungen finden Sie in Tabelle 1.

VEYVONDI sollte zur Kontrolle der Blutung zusammen mit rekombinantem Faktor VIII verabreicht werden, wenn die FVIII:C-Werte < 40 % oder unbekannt sind. Die rFVIII-Dosis sollte anhand des Unterschieds zwischen dem FVIII:C-Basispiegels des Patienten und dem gewünschten FVIII:C-Spitzenwert berechnet werden, um, basierend auf der ungefähren durchschnittlichen Recovery von 0,02 (I.E./ml)/(I.E./kg), einen ausreichenden Plasmaspiegel von FVIII:C zu erreichen. Es sollte die vollständige Dosis VEYVONDI verabreicht werden und anschließend innerhalb von 10 Minuten der rFVIII.

Dosisberechnung:

$$\text{VEYVONDI-Dosis [I.E.]} = \text{Dosis [I.E./kg]} \times \text{Gewicht [kg]}$$

Folgeinfusionen:

Eine Folgedosis zwischen 40 I.E./kg und 60 I.E./kg VEYVONDI soll alle 8 bis 24 Stunden gemäß den Dosisbereichen in Tabelle 1 oder, so lange als klinisch notwendig erachtet, injiziert werden. Bei schweren Blutungen sollen VWF:RCo-Talspiegel von über 50 % so lange wie notwendig aufrecht erhalten werden.

Erfahrungen aus klinischen Studien haben gezeigt, dass nach Substitution von VWF die endogenen FVIII-Spiegel normal oder nahe normal bleiben, solange VEYVONDI weiter verabreicht wird.

**Tabelle 1:  
Dosierungsempfehlungen zur Behandlung leichter und schwerer Blutungen**

<b>Blutung</b>	<b>Initialdosis<sup>a</sup> (I.E. VWF:RCo/kg Körpergewicht)</b>	<b>Folgedosis</b>
<b>Leicht</b> (z. B. Epistaxis, orale Blutung, Menorrhagie)	40 bis 50 I.E./kg	40 bis 50 I.E./kg alle 8 bis 24 Stunden (oder so lange als klinisch notwendig erachtet)
<b>Schwer<sup>b</sup></b> (z. B. schwere oder refraktäre Epistaxis, Menorrhagie, gastrointestinale Blutung, Trauma des zentralen Nervensystems, Hämarthrose oder traumatische Blutung)	50 bis 80 I.E./kg	40 bis 60 I.E./kg alle 8 bis 24 Stunden über ca. 2–3 Tage (oder so lange als klinisch notwendig erachtet)

<sup>a</sup> Wenn rFVIII auch verabreicht wird, siehe rFVIII Packungsbeilage zur Rekonstitution und Anwendung.

<sup>b</sup> Eine Blutung kann dann als schwer eingestuft werden, wenn eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten entweder erforderlich oder potenziell indiziert ist oder bei Blutungen an anatomisch kritischen Stellen (z. B. intrakranielle oder gastrointestinale Blutung).

#### Vorbeugung von Blutungen und Behandlung im Falle einer geplanten Operation

*Vor dem operativen Eingriff:*

Bei Patienten mit unzureichenden FVIII-Werten sollte 12 bis 24 Stunden vor der geplanten Operation eine Dosis von 40 bis 60 I.E./kg VEYVONDI (präoperative Dosis) verabreicht werden, um endogene FVIII-Werte auf den Zielwert von mindestens 0,4 I.E./ml für kleine Eingriffe und 0,8 I.E./ml für große Eingriffe sicherzustellen.

Zur Vorbeugung exzessiver Blutungen im Falle einer geplanten Operation sollten innerhalb von 3 Stunden vor Beginn des operativen Eingriffs die FVIII:C-Werte gemessen werden. Wenn die FVIII:C-Werte den empfohlenen Mindestzielwerten von:

- 0,4 I.E./ml für kleine und orale Eingriffe und
- 0,8 I.E./ml für große Eingriffe

entsprechen, sollte innerhalb von 1 Stunde vor dem Eingriff eine alleinige Dosis VEYVONDI verabreicht werden.

Wenn die FVIII:C-Werte nicht den empfohlenen Zielwerten entsprechen, sollte rFVIII zusätzlich zu Vonicog alfa innerhalb von 1 Stunde vor dem operativen Eingriff verabreicht werden, um VWF:RCo und FVIII:C zu erhöhen. Zielwerte, die für FVIII:C empfohlen werden, finden Sie in **Tabelle 2**. Die Dosis richtet sich nach den VWF- und FVIII-Werten des Patienten, der Art und dem erwarteten Schweregrad der Blutung.

**Tabelle 2**  
**Empfohlene VWF:RCo- und FVIII:C- Ziel-Spitzenwerte im Plasma**  
**vor operativen Eingriffen zur Vorbeugung exzessiver Blutungen während und nach operativen Eingriffen**

Art des Eingriffs	VWF:RCo Ziel-Spitzenwert im Plasma	FVIII:C Ziel-Spitzenwert im Plasma <sup>a</sup>	Berechnung der Dosis rVWF (zu verabreichen innerhalb von 1 Stunde vor dem operativen Eingriff) (erforderliche I.E. VWF:RCo)
Klein	0,50–0,60 I.E./ml	0,40–0,50 I.E./ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{KG (kg)} / \text{IR}^c$
Groß	1 I.E./ml	0,80–1 I.E./ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{KG (kg)} / \text{IR}^c$

<sup>a</sup> Zusätzliche Gaben von rFVIII könnten erforderlich sein, um die empfohlenen Ziel-Spitzenwerte für FVIII:C im Plasma zu erreichen. Die Dosierungsermittlung sollte auf Basis der IR erfolgen.

<sup>b</sup>  $\Delta$  = Ziel-Spitzenwert VWF:RCo im Plasma – Basisspiegel VWF:RCo im Plasma

<sup>c</sup> IR = Inkrementelle Recovery, gemessen beim Patienten. Wenn die IR nicht verfügbar ist, ist von einer IR von 0,02 I.E./ml pro I.E./kg auszugehen.

#### *Während und nach operativen Eingriffen*

Nach Beginn des operativen Eingriffs sollten die VWF:RCo- und FVIII:C-Plasmaspiegel überwacht werden. Das intra- und postoperative Substitutionsschema ist gemäß der PK-Ergebnisse, dem Ausmaß und der Dauer des hämostatischen Erfordernisses und dem Therapiestandard der Klinik individuell anzupassen. Allgemein sollten die Verabreichungsabstände der VEYVONDI-Dosen zur postoperativen Substitution im Bereich von zweimal täglich bis alle 48 Stunden liegen. Therapieempfehlungen für die nachfolgenden Erhaltungsdosen siehe Tabelle 3.

**Tabelle 3**  
**Empfohlene VWF:RCo- und FVIII:C-Ziel-Talspiegel im Plasma und die**  
**Mindestbehandlungsdauer für nachfolgende Erhaltungsdosen zur Vorbeugung exzessiver**  
**Blutungen nach operativen Eingriffen**

Art des Eingriffs	VWF:RCo Ziel-Talspiegel im Plasma		FVIII:C Ziel-Talspiegel im Plasma		Mindestbehandlungsdauer	Häufigkeit der Dosierung
	Bis zu 72 h nach dem Eingriff	Mehr als 72 h nach dem Eingriff	Bis zu 72 h nach dem Eingriff	Mehr als 72 h nach dem Eingriff		
<b>Klein</b>	≥ 0,30 I.E./ml	-	> 0,40 I.E./ml	-	48 Stunden	Alle 12–24 h/jeden zweiten Tag
<b>Groß</b>	> 0,50 I.E./ml	> 0,30 I.E./ml	> 0,50 I.E./ml	> 0,40 I.E./ml	72 Stunden	Alle 12–24 h/jeden zweiten Tag

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VEYVONDI bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

VEYVONDI wird intravenös verabreicht. Das rekonstituierte Arzneimittel soll vor der Anwendung visuell überprüft werden.

Die Verabreichungsgeschwindigkeit sollte langsam genug sein, um sicherzustellen, dass sie für den Patienten angenehm ist, und höchstens 4 ml/min betragen. Der Patient ist auf jegliche Sofortreaktionen zu beobachten. Wenn eine Reaktion auftritt, die mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang gebracht werden könnte, beispielsweise Tachykardie, soll die Infusionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten reduziert bzw. die Infusion abgebrochen werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung von rVWF und rFVIII als notwendig erachtet wird, können beide in einer Spritze vorgemischt werden, um die benötigte Dosis zu erhalten. Die Inhalte der einzelnen Durchstechflaschen von rVWF und rFVIII können in eine einzelne Spritze mithilfe eines separaten ungebrauchten Rekonstitutionsgeräts aufgezogen werden (Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Maus- oder Hamsterproteine.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei akut blutenden Patienten wird als First-Line-Behandlung und abhängig von der FVIII-Aktivität (siehe Abschnitt 4.2) die gleichzeitige Verabreichung von VEYVONDI und eines FVIII-Arzneimittels empfohlen.

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie) sind aufgetreten. Die Patienten und/oder ihre Betreuungspersonen sollen über Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z. B. Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Giemen und/oder akute Atemnot, Hypotonie, generalisierte Urtikaria, Pruritus, Rhinokonjunktivitis, Angioödem, Lethargie, Übelkeit, Erbrechen, Parästhesie und Unruhe, die zu einem anaphylaktischen Schock fortschreiten können. Im Falle eines Schocks ist eine Schocktherapie entsprechend dem aktuellen medizinischen Standard durchzuführen.

Die Patienten sollten während der gesamten Infusionsdauer engmaschig überwacht und sorgfältig auf eventuell auftretende Symptome beobachtet werden. Wenn Zeichen und Symptome einer schweren allergischen Reaktion auftreten, muss die Verabreichung von VEYVONDI sofort beendet werden und angemessene unterstützende Therapiemaßnahmen sind zu ergreifen.

Adäquate medizinische Versorgung und Ausstattung sollte zur sofortigen Anwendung bei einer potenziellen anaphylaktischen Reaktion verfügbar sein, insbesondere bei Patienten mit allergischen Reaktionen in der Anamnese.

VEYVONDI enthält Spuren von Maus-Immunglobulin G (MuIgG) und Hamsterproteinen (höchstens 2 ng/I.E. VEYVONDI). Mit diesem Arzneimittel behandelte Patienten können

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen diese nicht humanen Säugetierproteine entwickeln. VEYVONDI enthält Spuren des rekombinanten Gerinnungsfaktors VIII.

#### Thrombose und Embolie

Es besteht das Risiko thrombotischer Ereignisse, insbesondere bei Patienten mit bekannten klinischen oder laboranalytischen Risikofaktoren für Thrombose einschließlich geringer ADAMTS-13-Spiegel. Deshalb müssen Risikopatienten auf Frühzeichen einer Thrombose überwacht werden. Eine Thromboembolieprophylaxe sollte gemäß aktuellen Empfehlungen und dem Therapiestandard eingeleitet werden.

Bei Patienten, die häufige Dosierungen von VEYVONDI in Kombination mit rekombinatem Faktor VIII benötigen, sollte die FVIII:C Aktivität im Plasma überwacht werden, um dauerhafte übermäßige FVIII:C-Werte im Plasma zu vermeiden, die das Risiko für thrombotische Ereignisse erhöhen. Bei jedem FVIII, der zusammen mit VEYVONDI verabreicht werden soll, sollte es sich um ein reines FVIII-Arzneimittel handeln. Ein Kombinationsprodukt, das VWF enthält, würde ein zusätzliches Risiko für thrombotische Ereignisse darstellen.

#### Neutralisierende Antikörper (Inhibitoren)

Patienten mit VWS, insbesondere vom Typ 3, können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Von-Willebrand-Faktor entwickeln. Wenn der erwartete VWF-Spiegel (VWF:RCo) im Plasma nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte ein geeigneter Test auf das Vorhandensein eines Inhibitors des Von-Willebrand-Faktors durchgeführt werden. Bei Patienten mit hohen anti-VWF-Antikörperwerten ist die Therapie mit Von-Willebrand-Faktor möglicherweise nicht wirksam und es müssen andere therapeutische Optionen in Betracht gezogen werden.

Die Behandlung von Patienten mit VWS, die hochtitrige Bindungsantikörper aufweisen (aufgrund früherer Behandlung mit pdVWF), kann eine höhere Dosis erfordern, um die Wirkung der Bindungsantikörper zu überwinden. Solche Patienten könnten, basierend auf individuellen PK-Daten, mit höheren Dosen Vonicog alfa behandelt werden.

#### Überlegungen zu den sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält 5,2 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 650 I.E. bzw. 10,4 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 1300 I.E. Dies entspricht 2,2 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Menge von 2 g Natrium für einen Erwachsenen, ausgehend von einem Körpergewicht von 70 kg und einer Dosis von 80 I.E./kg Körpergewicht. Dies sollte bei Personen, die eine salzarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es sind keine Wechselwirkungen von Arzneimitteln, die den Von-Willebrand-Faktor vom Menschen enthalten, mit anderen Arzneimitteln bekannt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Reproduktionsstudien am Tier wurden mit VEYVONDI nicht durchgeführt.

#### Schwangerschaft

Erfahrungen in der Behandlung von Frauen in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen nicht vor. VEYVONDI sollte bei Schwangeren nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden, unter Berücksichtigung des erhöhten Blutungsrisikos bei einer Entbindung.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob VEYVONDI in die Muttermilch übergeht. VEYVONDI darf bei Stillenden mit Von-Willebrand-Faktor-Mangel nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden. Ärzte

sollten die möglichen Risiken sorgfältig abwägen und VEYVONDI nur verschreiben, wenn unbedingt nötig.

#### Fertilität

Die Auswirkungen von VEYVONDI auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

VEYVONDI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Während der Behandlung mit VEYVONDI können die folgenden Nebenwirkungen auftreten: Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen, thromboembolische Ereignisse, Bildung von Inhibitoren gegen VWF.

##### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In Tabelle 4 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien, Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung oder aus Berichten nach der Markteinführung gemeldet wurden.

Die Häufigkeiten wurden nach folgender Konvention kategorisiert:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 4</b>			
<b>Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien, Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung oder aus Berichten nach der Markteinführung von VEYVONDI bei Von-Willebrand-Syndrom berichtet wurden</b>			
<b>MedDRA-Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung nach bevorzugter Bezeichnung</b>	<b>Häufigkeit nach Teilnehmer</b>	<b>Anzahl und Häufigkeit nach Teilnehmer<sup>a</sup> (N=80) n (%)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindelgefühl	Häufig	3 (3,75)
	Vertigo	Häufig	2 (2,50)
	Geschmacksstörung	Häufig	1 (1,25)
	Tremor	Häufig	1 (1,25)
<b>Herzerkrankungen</b>	Tachykardie	Häufig	1 (1,25)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Tiefe Venenthrombose	Häufig	1 (1,25)
	Hypertonie	Häufig	1(1,25)
	Hitzewallung	Häufig	1 (1,25)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Erbrechen	Häufig	3 (3,75)
	Übelkeit	Häufig	3 (3,75)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Pruritus generalisiert	Häufig	2 (2,50)



<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Brustkorbbeschwerden	Häufig	1 (1,25)
	Parästhesie an der Infusionsstelle	Häufig	1 (1,25)
	Infusionsbedingte Reaktionen (einschließlich Tachykardie, Hitzewallungen, Ausschlag, Dyspnoe, verschwommenes Sehen)	Unbekannt	
<b>Untersuchungen</b>	Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle	Häufig	1 (1,25)
	Herzfrequenz erhöht	Häufig	1 (1,25)
<b>Störungen des Immunsystems</b>	Anaphylaktische Reaktion	Unbekannt	

<sup>a</sup> **Häufigkeit nach Teilnehmer:** Die Gesamtanzahl an Teilnehmern, bei denen Nebenwirkungen (im Zusammenhang stehende und nicht im Zusammenhang stehende) auftraten, geteilt durch die Gesamtanzahl der Teilnehmer (N) und multipliziert mit 100. Unbekannt: kann anhand der zur Verfügung stehenden (während der Marktüberwachung nach Zulassung erfassten) Daten nicht angegeben werden.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In den klinischen Studien wurde über einen Fall von klinisch asymptomatischer tiefer Beinvenenthrombose (DVT) bei einem Teilnehmer in der chirurgischen Studie, der eine Arthroplastik der Hüfte erhalten hatte, berichtet.

Darüber hinaus wurde nach der Markteinführung ein spontaner Fall von DVT bei einem älteren Patienten berichtet.

#### Überempfindlichkeit

Es besteht die Möglichkeit von Überempfindlichkeits- oder allergischen Reaktionen (einschließlich Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Rhinokonjunktivitis, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Quaddeln, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Giemen), die in manchen Fällen zur Anaphylaxie (einschließlich Schock) führen können.

Patienten mit Von-Willebrand-Syndrom, insbesondere vom Typ 3, können in sehr seltenen Fällen neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Von-Willebrand-Faktor entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren kann sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. Solche Antikörper können in engem Zusammenhang mit Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischen Reaktionen auftreten. Deshalb sollten Patienten mit Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischen Reaktionen auf das Vorhandensein von Inhibitoren untersucht werden.

In all diesen Fällen wird empfohlen, ein Hämophiliezentrum aufzusuchen.

#### Thrombogenität

Es besteht ein Risiko des Auftretens thrombotischer Ereignisse, insbesondere bei Patienten mit bekannten klinischen oder laboranalytischen Risikofaktoren wie geringer ADAMTS-13-Spiegel. Deshalb müssen Risikopatienten auf Frühzeichen einer Thrombose überwacht werden. Eine Thromboembolieprophylaxe sollte gemäß aktuellen Empfehlungen und dem Therapiestandard eingeleitet werden.

#### Immunogenität

Die Immunogenität von VEYVONDI wurde in klinischen Studien anhand der Entwicklung neutralisierender Antikörper gegen VWF und rFVIII sowie von Bindungsantikörpern gegen VWF, Furin, Protein aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) und Maus-IgG untersucht. Es wurde keine behandlungsbedingte Entwicklung neutralisierender Antikörper gegen humanen VWF oder neutralisierender Antikörper gegen humanen rFVIII beobachtet. Einer von 80 Patienten, die VEYVONDI in klinischen Studien perioperativ verabreicht bekamen, entwickelte nach einem

operativen Eingriff, für den keine unerwünschten Ereignisse oder ein Mangel der hämostatischen Wirkung berichtet wurden, behandlungsbedingte Bindungsantikörper gegen VWF. Bindungsantikörper gegen Verunreinigungen wie rFurin, CHO-Protein oder Maus-IgG wurden nach Behandlung mit VEYVONDI nicht beobachtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Appendix V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit Von-Willebrand-Faktor berichtet. Bei erheblicher Überdosierung können thromboembolische Ereignisse auftreten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor Von-Willebrand-Faktor.  
ATC-Code: B02BD10

#### Wirkmechanismus

VEYVONDI ist ein rekombinanter humaner Von-Willebrand-Faktor (rVWF). VEYVONDI verhält sich auf dieselbe Weise wie endogener Von-Willebrand-Faktor.

Bei Patienten mit VWF-Mangel (Von-Willebrand-Syndrom) führt die Verabreichung von VEYVONDI zu einer Korrektur der Blutgerinnungsstörungen in zwei Stufen:

- VEYVONDI vermittelt die Bindung der Plättchen an das Subendothelgewebe verletzter Gefäße (es bindet sowohl an Gefäßsubendothelgewebe [z. B. Kollagen] als auch an die Plättchenmembran) und führt somit zu einer primären Blutstillung, was an der Verkürzung der Blutungszeit erkennbar ist. Dieser Effekt tritt unmittelbar ein und ist vorrangig abhängig vom hohen Anteil an hochmolekularen VWF-Multimeren.
- VEYVONDI korrigiert mit einiger Zeitverzögerung den mit VWF-Mangel verbundenen Faktor-VIII-Mangel. Bei intravenöser Verabreichung bindet sich VEYVONDI an den endogenen Faktor VIII (der im Körper des Patienten normal produziert wird) und verhindert durch dessen Stabilisierung einen raschen Abbau. Deshalb bewirkt die Gabe von VEYVONDI als Nebeneffekt eine Rückkehr zu einer normalen FVIII:C-Aktivität. Nach der ersten Infusion steigt die FVIII:C-Aktivität innerhalb von 6 Stunden auf über 40 % und erreicht abhängig vom FVIII:C-Baseline-Spiegel innerhalb von 24 Stunden bei der Mehrheit der Patienten den höchsten Wert.

VEYVONDI ist ein rVWF, der außer den auch im Plasma vorkommenden Multimeren noch ultra-große Multimere enthält, weil er im Herstellungsprozess nicht der Proteolyse durch ADAMTS13 ausgesetzt ist.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinischen Sicherheits-, Wirksamkeits- und PK-Daten wurden in 3 abgeschlossenen Studien (070701, 071001 und 071101) mit Patienten mit VWS ausgewertet. Insgesamt wurden 92 einzelne Patienten (80 einzelne Patienten mit VWS in den Studien 070701, 071001 und 071101 und 12 Patienten mit Hämophilie A in der Studie 071104) in der klinischen Entwicklungsphase mit VEYVONDI behandelt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für VEYVONDI eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des von-Willebrand-Syndroms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von VEYVONDI wurde in drei klinischen Studien durch Beurteilung der Plasmaspiegel für VWF:RCo, Von-Willebrand-Faktor-Antigen (VWF:Ag) und Von-Willebrand-Kollagenbindungsaktivität (VWF:CB) ermittelt. In allen drei Studien wurden nicht-blutende Patienten untersucht. Sechs Stunden nach einer einzelnen Infusion mit VEYVONDI wurde ein nachhaltiger Anstieg der FVIII:C beobachtet.

**Tabelle 5** fasst die PK von VEYVONDI nach Infusionen von 50 I.E./kg VWF:RCo (PK<sub>50</sub>) oder 80 I.E./kg VWF:RCo (PK<sub>80</sub>) zusammen. Die mittlere Infusionsdauer betrug 16,5 Minuten (SA ± 3,51 Minuten) für 50 I.E./kg (PK<sub>50</sub>) und 11,8 Minuten (±2,86 Minuten) für 80 I.E./kg VWF:RCo (PK<sub>80</sub>).

<b>Tabelle 5</b>				
<b>Pharmakokinetische Untersuchung des VWF:RCo<sup>f</sup></b>				
<b>Parameter</b>	<b>Phase 1 PK<sub>50</sub> VEYVONDI mit Octocog alfa<sup>g</sup> (Studie 070701)</b>	<b>Phase 3 PK<sub>50</sub> VEYVONDI (Studie 071001)</b>	<b>Phase 3 PK<sub>80</sub> VEYVONDI (Studie 071001)</b>	<b>Operative Eingriffe PK<sub>50</sub> VEYVONDI (Studie 071101)</b>
	<b>Mittel (95-%-KI) SA</b>	<b>Mittel (95-%-KI) SA</b>	<b>Mittel (95-%-KI) SA</b>	<b>Mittel (95-%-KI) SA</b>
<b>T<sub>1/2</sub><sup>a</sup></b>	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
<b>Cl<sup>b</sup></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
<b>IR bei C<sub>max</sub><sup>c</sup></b>	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
<b>AUC<sub>0-inf</sub><sup>d</sup></b>	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
<b>AUC<sub>0-inf</sub>/<b>Dosis<sup>e</sup></b></b>	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>[Stunden (h)], <sup>b</sup>[dl/kg/h], <sup>c</sup>[(I.E./dl)/(E VWF:RCo/kg)] <sup>d</sup>[(h\*I.E./dl)] <sup>e</sup>[(h\*I.E./dl)/(I.E. VWF:RCo/kg)]

<sup>f</sup>Während der klinischen Studien wurden zwei verschiedene VWF:RCo-Assays mit verschiedenen Sensitivitäten und Arbeitsbereichen verwendet. Phase 1: automatisierter Assay 0,08-1,50 I.E./ml und manueller sensitiver Assay 0,01-0,08 I.E./ml; Phase 3: automatisierter Assay 0,08-1,50 I.E./ml

<sup>g</sup> Diese Studie wurde unter Anwendung von ADVATE, einem rekombinanten Faktor VIII, durchgeführt.

Eine exploratorische Analyse der kombinierten Daten aus den Studien 070701 und 071001 wies auf eine statistisch signifikante (auf einem Niveau von 5 %) längere mittlere Verweildauer, eine statistisch signifikante (auf einem Niveau von 5 %) längere Halbwertszeit und eine längere AUC<sub>0-inf</sub> in Bezug auf VWF:RCo nach Verabreichung mit VEYVONDI (50 I.E./kg VWF:RCo) und die kombinierte Verabreichung von VEYVONDI und Octocog alfa (50 I.E./kg VWF:RCo und 38,5 I.E./kg rFVIII) im Vergleich zur Verabreichung von pdVWF und pdFVIII (50 I.E./kg pdVWF:RCo und 38,5 I.E./kg pdFVIII) hin.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Untersuchungen der Karzinogenität oder der Auswirkungen auf die Fertilität und die Fötalentwicklung durchgeführt. In einem menschlichen ex-vivo-Plazenta-Perfusionsmodell konnte gezeigt werden, dass VEYVONDI die menschliche Plazentaschranke nicht passiert.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Pulver

Natriumcitrat

Glycin

Trehalosedihydrat

Mannitol

Polysorbat 80

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Es wurden klinische und Kompatibilitätsstudien zur Verabreichung von Vonicog alfa (humaner Von-Willebrand-Faktor) und Octocog alfa (humaner Gerinnungsfaktor) in derselben Spritze durchgeführt. Der rVWF und der rFVIII können in einer Spritze gemischt werden, um die benötigte Dosis zu erhalten (Art der Verabreichung siehe Abschnitt 4.2).

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

#### Haltbarkeit nach der Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist für 3 Stunden bei einer Temperatur von 25 °C belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, liegen Lagerungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### Pulver

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### Nach der Rekonstitution

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

### VEYVONDI 650 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Packung enthält:

- Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Butylgummistopfen
- 5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen (Chlorbutyl)
- ein Filter-Transfer-Set (Mix2Vial)

### VEYVONDI 1300 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Packung enthält:

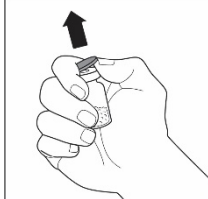

- Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Butylgummistopfen
- 10 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen (Bromobutyl)
- ein Filter-Transfer-Set (Mix2Vial)

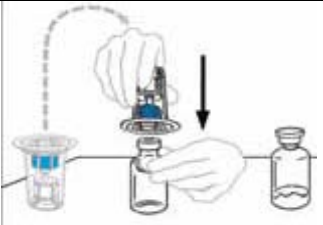
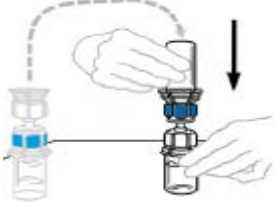


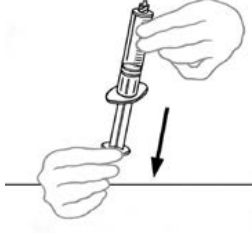
## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung


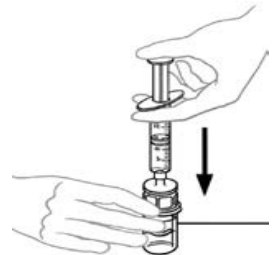
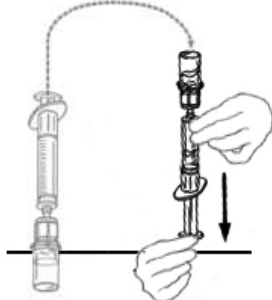

### Allgemeine Hinweise

- Prüfen Sie das Verfalldatum und stellen Sie sicher, dass das VEYVONDI-Pulver und das Wasser für Injektionszwecke (Lösungsmittel) vor der Rekonstitution Raumtemperatur haben. Nicht nach dem auf den Etiketten und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum verwenden.
- Die Rekonstitution muss unter antiseptischen Bedingungen (sauber und keimarm) auf einer ebenen Arbeitsfläche erfolgen. Waschen Sie Ihre Hände und ziehen Sie saubere Untersuchungshandschuhe an (die Verwendung von Handschuhen ist optional).
- Verwenden Sie das rekonstituierte Arzneimittel (nach dem Mischen des Pulvers mit dem mitgelieferten sterilen Wasser) so schnell wie möglich, innerhalb von drei Stunden. Sie können das rekonstituierte Arzneimittel für maximal drei Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) lagern.
- Sicherstellen, dass die VEYVONDI-Durchstechflasche mit dem Pulver und das sterilisierte Wasser für Injektionszwecke (Lösungsmittel) vor der Rekonstitution Raumtemperatur haben.
- Mit diesem Arzneimittel sind Kunststoffspritzen zu verwenden, da die Proteine in diesem Arzneimittel häufig an der Oberfläche von Glasspritzen haften.
- Vonicog alfa darf außer mit rFVIII nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### Hinweise zur Rekonstitution und Anwendung

	Schritte	Beispielbild
1	Die Schutzkappen von den Durchstechflaschen mit dem VEYVONDI-Pulver und dem Lösungsmittel entfernen, so dass die Mitte der Gummistopfen zugänglich ist.	
2	Jeden Stopfen mit einem separaten, sterilen Alkoholtupfer (oder einer anderen geeigneten sterilen Lösung gemäß Empfehlung Ihres Arztes oder Hämophiliezentrums) desinfizieren. Dazu den Stopfen mehrere Sekunden lang abwischen. Den Gummistopfen trocknen lassen. Die Durchstechflaschen auf eine ebene Fläche stellen.	
3	Die Verpackung des Mix2Vial-Sets öffnen, indem Sie die Abdeckung vollständig abziehen. Dabei nicht das Innere der Packung berühren. Das Mix2Vial-Set nicht aus der Verpackung nehmen.	n. v.

4	<p>Die Packung mit dem Mix2Vial-Set umdrehen und kopfüber auf die Lösungsmittelflasche setzen. Durch gerades Herunterdrücken den blauen Kunststoffdorn des Geräts fest durch die Mitte des Stopfens der Lösungsmittelflasche stechen. Die Packung an der Kante greifen und vom Mix2Vial-Set abziehen. Den durchsichtigen Kunststoffdorn nicht berühren. Nun ist das Mix2Vial-Set mit der Lösungsmittelflasche verbunden und kann an der VEYVONDI Durchstechflasche befestigt werden.</p>	
5	<p>Um die beiden Durchstechflaschen miteinander zu verbinden, die Lösungsmittelflasche umdrehen und oben auf die Durchstechflasche mit dem VEYVONDI-Pulver aufsetzen. Durch festes, gerades Herunterdrücken den durchsichtigen Kunststoffdorn vollständig durch den Stopfen der VEYVONDI-Durchstechflasche stechen. Dies sollte sofort passieren, um die Flüssigkeit keimfrei zu halten. Durch das entstandene Vakuum fließt das Lösungsmittel automatisch in die Durchstechflasche mit VEYVONDI. Überprüfen Sie, ob das gesamte Lösungsmittel übergeführt wurde. Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn kein Vakuum mehr besteht und das Lösungsmittel nicht in die Durchstechflasche mit VEYVONDI fließt.</p>	
6	<p>Die miteinander verbundenen Durchstechflaschen vorsichtig und stetig schwenken oder das rekonstituierte Arzneimittel 5 Minuten stehen lassen und dann vorsichtig schwenken, damit das Pulver sich vollständig auflöst. Nicht schütteln. Schütteln hat negative Auswirkungen auf das Arzneimittel. Das Arzneimittel nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank lagern.</p>	
7	<p>Die beiden Seiten des Mix2Vial voneinander trennen. Dazu mit der einen Hand die durchsichtige Kunststoffseite des Mix2Vial-Sets, die mit der Durchstechflasche mit VEYVONDI verbunden ist, und mit der anderen Hand die blaue Kunststoffseite des Mix2Vial-Sets mit der nun leeren Lösungsmittelflasche greifen. Die blaue Kunststoffseite entgegen dem Uhrzeigersinn drehen und die beiden Durchstechflaschen vorsichtig voneinander trennen. Das Ende des Kunststoffteils, das auf der Durchstechflasche mit dem aufgelösten VEYVONDI sitzt, nicht berühren. Die VEYVONDI-Durchstechflasche auf eine ebene Arbeitsfläche stellen. Die leere Lösungsmittelflasche entsorgen.</p>	
8	<p>Den Kolben der leeren, sterilen Kunststoff-Einwegspritze zurückziehen und so Luft aufziehen. Die Luftmenge muss der Menge des rekonstituierten VEYVONDI entsprechen, die Sie aus der Durchstechflasche nehmen wollen.</p>	

9	Die Spritze auf den durchsichtigen Kunststoffteil an der stehenden Durchstechflasche mit dem rekonstituierten VEYVONDI aufsetzen und im Uhrzeigersinn drehen.	
10	Die Durchstechflasche mit einer Hand halten und mit der anderen Hand die gesamte Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche drücken.	
11	Die Spritze mit der aufgesetzten VEYVONDI-Durchstechflasche umdrehen, sodass die Durchstechflasche nun oben ist. Darauf achten, dass dabei der Kolben der Spritze eingedrückt bleibt. Nun die VEYVONDI-Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen.	
12	Die Lösung nicht zwischen Spritze und Flasche hin und her bewegen. Dies könnte dem Arzneimittel schaden. Wenn Sie zur Infusion bereit sind, die Spritze durch Drehen entgegen dem Uhrzeigersinn abnehmen. Den Inhalt der Spritze visuell auf Schwebeteilchen überprüfen; die Lösung sollte klar und farblos sein. Die Lösung nicht verwenden, wenn Schwebeteilchen oder Partikel zu sehen sind. Verständigen Sie dann Ihren Arzt.	
13	Falls Sie mehr als eine Durchstechflasche VEYVONDI benötigen, um Ihre Dosis zu erhalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Spritze an der Durchstechflasche belassen, bis die nächste Durchstechflasche vorbereitet ist.</li> <li>• Gemäß den zuvor genannten Rekonstitutionsschritten (2 bis 8) jede zusätzliche Durchstechflasche VEYVONDI mit einem neuen Mix2Vial-Set vorbereiten.</li> </ul>	
14	Der Inhalt von zwei Durchstechflaschen kann in einer einzigen Spritze aufgezogen werden. <b>HINWEIS:</b> Beim Hineindrücken der benötigten Luftmenge in eine zweite Durchstechflasche mit aufgelöstem VEYVONDI, die Spritze mit der daran befestigten Durchstechflasche so halten, dass die Durchstechflasche oben ist.	

## Hinweise zur Anwendung

Überprüfen Sie die gebrauchsfertige Lösung in der Spritze vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (die Lösung sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein). Es ist nicht ungewöhnlich, wenn ein paar Flocken oder Partikel nach der Rekonstitution in der **Durchstechflasche zurückbleiben**. Der in dem Mix2Vial-Set enthaltene Filter entfernt diese Partikel vollständig. Die Filtration hat keinen Einfluss auf die Dosisberechnungen. **Die Lösung in der Spritze** sollte nicht verwendet werden, wenn sie trüb ist oder nach der Filtration Flocken oder Partikel enthält.

1. An einer Spritze mit der VEYVONDI-Lösung eine Kanüle befestigen, vorzugsweise ein Infusionsset mit Flügeln (Butterfly). Die Kanüle nach oben richten und etwaige Luftbläschen entfernen, indem Sie mit dem Finger sanft an die Spritze klopfen und dann die Luft langsam und vorsichtig aus der Spritze und der Kanüle drücken.
2. Einen Venenstauschlauch am Arm anbringen und die Infusionsstelle durch sorgfältiges Reinigen mit einem sterilen Alkoholtupfer (oder einer anderen geeigneten sterilen Lösung gemäß Empfehlung Ihres Arztes oder Hämophiliezentrums) vorbereiten.
3. Die Kanüle in die Vene einführen und den Venenstauschlauch abnehmen. VEYVONDI langsam, mit einer Geschwindigkeit bis höchstens 4 ml pro Minute, infundieren. Die leere Spritze abnehmen. Wenn für Ihre Dosis mehrere Spritzen erforderlich sind, jede weitere Spritze VEYVONDI einzeln anbringen und verabreichen.

### **Hinweis:**

Die Butterfly-Nadel erst entfernen, wenn alle Spritzen injiziert wurden. Den Anschluss zwischen Kanüle und Spritze nicht berühren.

Wenn rekombinanter Faktor VIII verordnet wurde, diesen innerhalb von 10 Minuten nach Infusion der vollständigen Dosis VEYVONDI verabreichen.

4. Die Kanüle aus der Vene ziehen und mithilfe eines sterilen Tupfers mehrere Minuten lang Druck auf die Infusionsstelle ausüben.

Wenn große Mengen von VEYVONDI erforderlich sind, ist es möglich, zwei VEYVONDI-Durchstechflaschen zu vereinigen. Der Inhalt der einzelnen rekonstituierten Arzneimittel von VEYVONDI kann in einer einzigen Spritze aufgezogen werden. Allerdings darf in diesen Fällen die rekonstituierte Lösung von VEYVONDI nicht weiter verdünnt werden.

Die Lösung sollte langsam intravenös verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine Infusionsrate von 4 ml/min sollte nicht überschritten werden.

Die Kappe nicht wieder auf die Nadel aufsetzen. Nadel, Spritze und alle leeren Durchstechflaschen zur korrekten Entsorgung in einen durchschlagsicheren Behälter geben. Diese Gegenstände nicht im normalen Hausmüll entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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



**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. August 2018

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE  
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE)  
FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE  
UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE  
UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Wien  
ÖSTERREICH

Baxter AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
ÖSTERREICH

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON (650 I.E.)**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

VEYVONDI 650 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Vonico $\alpha$  (rekombinanter Von-Willebrand-Faktor vom Menschen)

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche enthält 650 I.E. Vonico $\alpha$  und nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke ca. 130 I.E./ml  
Spezifische Aktivität: ca. 110 I.E. VWF:RC $\alpha$ /mg Protein

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Glycin, Trehalose-Dihydrat, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel (5 ml), 1 Mix2Vial-Set

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht einfrieren.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1298/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

VEYVONDI 650 I.E.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN



## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON (1300 I.E.)**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

VEYVONDI 1300 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Vonicog alfa (rekombinanter Von-Willebrand-Faktor vom Menschen)

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche enthält 1300 I.E. Vonicog alfa und nach Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke ca. 130 I.E./ml  
Spezifische Aktivität: ca. 110 I.E. VWF:RCo/mg Protein

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Glycin, Trehalose-Dihydrat, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel (10 ml), 1 Mix2Vial-Set

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:  
Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1298/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

VEYVONDI 1300 I.E.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FÜR DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

VEYVONDI 650 I.E. Pulver  
Vonicog alfa  
Intravenös

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FÜR DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

VEYVONDI 1300 I.E. Pulver  
Vonicog alfa  
Intravenös

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FÜR DURCHSTECHFLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL (5 ml)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für VEYVONDI  
Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FÜR DURCHSTECHFLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL (10 ml)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für VEYVONDI  
Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

10 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### **VEYVONDI 650 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung VEYVONDI 1300 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung** Vonicog alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist VEYVONDI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von VEYVONDI beachten?
3. Wie ist VEYVONDI anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist VEYVONDI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist VEYVONDI und wofür wird es angewendet?**

VEYVONDI enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil Vonicog alfa, einen rekombinanten Von-Willebrand-Faktor (rVWF) vom Menschen. Er wirkt im Körper wie natürlicher, humaner Von-Willebrand-Faktor (VWF). VWF ist das Trägermolekül für den Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) und ist an der Blutgerinnung beteiligt, indem er die Anlagerung von Blutplättchen an Wunden vermittelt und dadurch hilft, Blutgerinnsel zu bilden. Ein Mangel an VWF erhöht die Blutungsneigung.

VEYVONDI wird zur Behandlung und Kontrolle von Blutungsepisoden und zur Vorbeugung von Blutungen während operativer Eingriffe bei erwachsenen Patienten (ab einem Alter von 18 Jahren) mit Von-Willebrand-Syndrom angewendet. Es wird angewendet, wenn die Behandlung mit einem anderen Arzneimittel, Desmopressin, nicht wirksam ist oder das Arzneimittel nicht verabreicht werden kann.

Das Von-Willebrand-Syndrom ist eine erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund eines fehlenden oder in unzureichender Menge vorhandenen Von-Willebrand-Faktors. Bei Patienten mit dieser Erkrankung gerinnt das Blut nicht normal, was zu einer Verlängerung der Blutungszeit führt. Die Verabreichung des Von-Willebrand-Faktors (VWF) korrigiert den Mangel an Von-Willebrand-Faktor.



## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von VEYVONDI beachten?

### VEYVONDI darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Vonicog alfa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie VEYVONDI anwenden.

Es besteht das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion (einer schweren, plötzlichen allergischen Reaktion) gegen VEYVONDI. Ihr Arzt sollte Sie über die frühen Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion wie erhöhte Herzfrequenz, Ausschlag, Quaddeln, Jucken am ganzen Körper, Schwellung der Lippen und der Zunge, Atembeschwerden, pfeifendes Atemgeräusch, Engegefühl in der Brust, schneller Herzschlag, verstopfte Nase, gerötete Augen, allgemeines Unwohlsein und Schwindelgefühl informieren. Dies könnten frühe Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion sein.

**Wenn eines dieser Symptome auftritt, brechen Sie die Infusion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Schwere Symptome, einschließlich Atembeschwerden und Schwindelgefühl, erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.**

#### *Bildung neutralisierender Antikörper*

Inhibitoren (Antikörper) gegen den VWF können bei einigen Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, auftreten. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, können eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels verhindern. Sie werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht.

- Falls Ihre Blutungen mit VEYVONDI nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Wenn Ihr Arzt anhand von Testergebnissen feststellt, dass die erwarteten VWF- oder Faktor-VIII-Werte in Ihrem Blutplasma mit VEYVONDI nicht erreicht werden oder wenn eine Blutung nicht kontrolliert werden kann, könnte dies an dem Vorhandensein von Antikörpern gegen VWF oder Faktor VIII liegen. Ihr Arzt wird dies überprüfen. Sie benötigen dann möglicherweise eine höhere Dosis VEYVONDI oder eine höhere Dosis Faktor VIII oder ein ganz anderes Arzneimittel gegen Blutungen. Erhöhen Sie nicht Ihre Gesamtdosis VEYVONDI zur Kontrolle Ihrer Blutung ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie zuvor mit aus Plasma hergestellten VWF-Konzentraten behandelt wurden, können Sie ein verringertes Ansprechen auf VEYVONDI aufgrund vorhandener Antikörper zeigen. Ihr Arzt kann die Dosis entsprechend Ihren Laborergebnissen anpassen.

#### *Thrombose und Embolie*

Es besteht ein Risiko für das Auftreten thrombotischer Ereignisse, wenn bei Ihnen bekannte klinische oder laboranalytische Risikofaktoren bestehen. Daher wird Ihr Arzt Sie im Hinblick auf frühe Zeichen einer Thrombose überwachen.

FVIII-Arzneimittel können unterschiedliche Mengen an VWF enthalten. Daher sollte jedes FVIII-Arzneimittel, das Ihnen in Kombination mit VEYVONDI verabreicht wird, ein reines FVIII-Arzneimittel sein.

Wenn Sie in der Vergangenheit bereits Probleme mit Blutgerinnseln oder mit Gefäßverschluss (thromboembolische Komplikationen) hatten, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

## **Kinder und Jugendliche**

VEYVONDI ist nicht zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren zugelassen.

## **Anwendung von VEYVONDI zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass VEYVONDI Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen hat.

## **VEYVONDI enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 5,2 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 650 I.E. bzw. 10,4 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 1300 I.E. Dies entspricht 2,2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung, ausgehend von einem Körpergewicht von 70 kg und einer Dosis von 80 I.E./kg Körpergewicht.

Dies sollten Sie berücksichtigen, wenn Sie eine natriumarme/kochsalzarme Diät einhalten.

## **3. Wie ist VEYVONDI anzuwenden?**

Ihre Behandlung mit VEYVONDI wird von einem in der Behandlung des Von-Willebrand-Syndroms erfahrenen Arzt überwacht.

Ihr Arzt berechnet Ihre Dosis VEYVONDI (in internationalen Einheiten oder I.E.). Die Dosis hängt von Folgendem ab:

- Ihrem Körpergewicht
- dem Ort der Blutung
- dem Ausmaß der Blutung
- Ihrem klinischen Zustand
- dem erforderlichen operativen Eingriff
- der VWF-Aktivität in Ihrem Blut nach dem Eingriff
- der Schwere Ihrer Erkrankung

Ihr Arzt kann Ihr Blut untersuchen, um herauszufinden, ob Ihre Von-Willebrand-Faktor-Werte ausreichend sind. Dies ist besonders vor größeren operativen Eingriffen wichtig.

### Behandlung von Blutungsepisoden:

Ihr Arzt wird die für Sie angemessene Dosis, die Häufigkeit der Verabreichung von VEYVONDI und die Dauer der Behandlung berechnen.

Bei leichten Blutungen (z. B. Nasenbluten, Blutung im Mund, Monatsblutung) beträgt die Anfangsdosis 40 bis 50 I.E./kg. Bei schweren Blutungen (schweres oder anhaltendes Nasenbluten, starke Monatsblutung, Magen-Darm-Blutung, Verletzung im Gehirn oder Rückenmark, Gelenkblutung oder unfallbedingte Blutung) beträgt die Anfangsdosis 50 bis 80 I.E./kg. Nachfolgende Dosen (soweit

klinisch erforderlich) betragen 40 bis 50 I.E./kg alle 8 bis 24 Stunden bei leichten Blutungen, und 40 bis 60 I.E./kg für etwa 2 bis 3 Tage bei schweren Blutungen.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von VEYVONDI unzureichend ist, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt wird Untersuchungen anordnen, um zu überprüfen, ob Sie ausreichende Von-Willebrand-Faktor-Werte haben. Wenn Sie VEYVONDI zu Hause anwenden, wird Ihr Arzt sicherstellen, dass Ihnen gezeigt wird, wie VEYVONDI zu infundieren ist und in welcher Dosierung.

#### Vorbeugung von Blutungen bei einer geplanten Operation:

Zur Vorbeugung übermäßiger Blutungen wird Ihr Arzt die FVIII:C-Werte innerhalb von 3 Stunden vor dem Eingriff bestimmen. Wenn Ihre FVIII-Werte unzureichend sind, kann Ihr Arzt Ihnen 12–24 Stunden vor Einleitung der geplanten Operation eine Dosis von 40–60 I.E./kg VEYVONDI (präoperative Dosis) verabreichen, um Ihre FVIII-Werte auf den Zielwert (0,4 I.E./ml für kleine Eingriffe und mindestens 0,8 I.E./ml für große Eingriffe) einzustellen. Innerhalb von 1 Stunde vor dem Eingriff erhalten Sie eine Dosis VEYVONDI, basierend auf der Beurteilung 3 Stunden vor dem Eingriff. Die Dosis richtet sich nach den VWF- und FVIII-Werten des Patienten, der Art und dem erwarteten Schweregrad der Blutung.

#### **Wie VEYVONDI angewendet wird**

VEYVONDI wird normalerweise vom Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in eine Vene (intravenös) verabreicht. Eine detaillierte Anleitung zur Rekonstitution und Verabreichung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage.

#### **Kinder und Jugendliche**

VEYVONDI ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zugelassen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von VEYVONDI angewendet haben, als Sie sollten**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Wenn Sie mehr VEYVONDI injiziert haben als empfohlen, informieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt. Im Falle einer unbeabsichtigten hohen Dosis besteht ein Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln (Thrombose).

#### **Wenn Sie die Anwendung von VEYVONDI vergessen haben**

- Infundieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.
- Machen Sie mit der nächsten planmäßigen Infusion weiter und setzen Sie die Behandlung, wie mit Ihrem Arzt besprochen, fort.

#### **Wenn Sie die Anwendung von VEYVONDI abbrechen**

Beenden Sie die Anwendung von VEYVONDI nicht, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es können schwerwiegende allergische Reaktionen gegen VEYVONDI auftreten.

Sie müssen **die Infusion beenden** und **sofort Ihren Arzt kontaktieren**, wenn Sie eines der folgenden frühen Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion bei sich beobachten:

- Ausschlag oder Quaddeln, Jucken am ganzen Körper,
- Engegefühl im Hals, Schmerzen oder Engegefühl in der Brust,
- Atembeschwerden, Schwindel, erhöhte Herzfrequenz,
- Schwindelgefühl, Übelkeit oder Bewusstlosigkeit.

Folgende im Zusammenhang mit VEYVONDI berichteten Nebenwirkungen sind häufig (können bis zu 1 von 10 Patienten betreffen): Übelkeit, Erbrechen, Kribbeln oder Brennen an der Infusionsstelle, Brustkorbbeschwerden, Benommenheit, Schwindel, Blutgerinnsel, Hitzewallungen, Jucken, Bluthochdruck, Muskelzucken, ungewöhnliche Geschmackswahrnehmung und erhöhte Herzfrequenz.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist VEYVONDI aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „verwendbar bis“ oder „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 30 °C lagern.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Nach dem Auflösen nicht im Kühlschrank lagern.
- Das rekonstituierte Arzneimittel innerhalb von 3 Stunden verbrauchen, um das Risiko einer mikrobiellen Kontamination zu vermeiden. Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsmittel.
- Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was VEYVONDI enthält**

Der Wirkstoff ist Vonicog alfa (rekombinanter Von-Willebrand-Faktor vom Menschen).

#### VEYVONDI 650 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 650 internationale Einheiten (I.E.) Vonicog alfa.

Nach der Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel enthält VEYVONDI etwa 130 I.E./ml Vonicog alfa.

#### VEYVONDI 1300 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält nominal 1300 internationale Einheiten (I.E.) Vonicog alfa.

Nach der Rekonstitution mit 10 ml Lösungsmittel enthält VEYVONDI etwa 130 I.E./ml Vonicog alfa.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Natriumcitrat, Glycin, Trehalosedihydrat, Mannitol, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.
- Siehe Abschnitt 2 „VEYVONDI enthält Natrium“.

### **Wie VEYVONDI aussieht und Inhalt der Packung**

VEYVONDI ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver. Nach der Rekonstitution, beim Aufziehen in die Spritze, ist die Lösung klar, farblos und frei von Schwebeteilchen oder anderen Fremdpartikeln.

Jede Packung von VEYVONDI 650 I.E. enthält:

- Pulver in einer Durchstechflasche mit Gummistopfen
- 5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche mit Gummistopfen
- ein Filter-Transfer-Set (Mix2Vial)

Jede Packung von VEYVONDI 1300 I.E. enthält:

- Pulver in einer Durchstechflasche mit Gummistopfen
- 10 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche mit Gummistopfen
- ein Filter-Transfer-Set (Mix2Vial)

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich  
Tel: +44(0)1256 894 959  
E-Mail: medinfoEMEA@shire.com

### **Hersteller**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Wien  
Österreich

Baxter AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---

### **Hinweise zur Vorbereitung und Verabreichung**

#### *Allgemeine Hinweise*

Prüfen Sie das Verfalldatum und stellen Sie sicher, dass das VEYVONDI-Pulver und das Wasser für Injektionszwecke (Lösungsmittel) vor der Zubereitung Raumtemperatur haben. Nicht nach dem auf den Etiketten und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum verwenden.

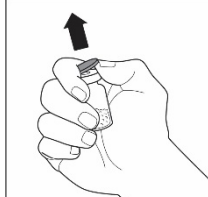

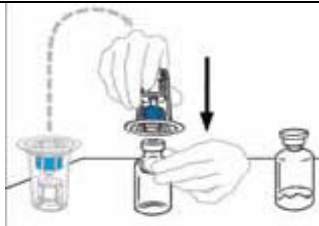
Die Rekonstitution muss unter antiseptischen Bedingungen (sauber und keimarm) auf einer ebenen Arbeitsfläche erfolgen. Waschen Sie Ihre Hände und ziehen Sie saubere Untersuchungshandschuhe an (die Verwendung von Handschuhen ist optional).

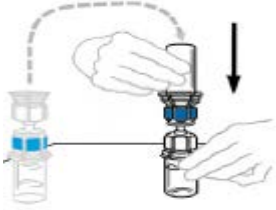

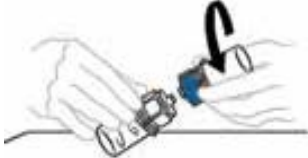
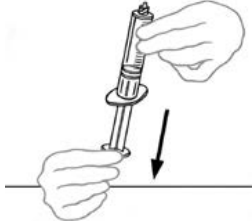

Verwenden Sie das rekonstituierte Arzneimittel (nach dem Mischen des Pulvers mit dem mitgelieferten sterilen Wasser) so schnell wie möglich innerhalb von drei Stunden. Sie können das rekonstituierte Arzneimittel für maximal drei Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) lagern. Das rekonstituierte Arzneimittel sollte nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden. Nach drei Stunden muss das Arzneimittel entsorgt werden.


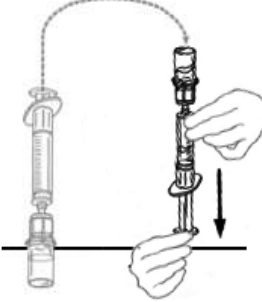

Mit diesem Arzneimittel sind Kunststoffspritzen zu verwenden, da die Proteine in diesem Arzneimittel häufig an der Oberfläche von Glasspritzen haften.

VEYVONDI nicht mit anderen Arzneimitteln außer rFVIII mischen.

### Hinweise zur Rekonstitution

	Schritte	Beispielbild
1	Die Schutzkappe von den Durchstechflaschen mit dem VEYVONDI-Pulver und dem Lösungsmittel entfernen, sodass die Mitte der Gummistopfen zugänglich ist.	
2	Jeden Stopfen mit einem separaten, sterilen Alkoholtupfer (oder einer anderen geeigneten sterilen Lösung gemäß Empfehlung Ihres Arztes oder Hämophiliezentrums) desinfizieren. Dazu den Stopfen mehrere Sekunden lang abwischen. Den Gummistopfen trocknen lassen. Die Durchstechflaschen auf eine ebene Fläche stellen.	
3	Die Verpackung des Mix2Vial-Sets öffnen, indem Sie die Abdeckung vollständig abziehen. Dabei nicht das Innere der Packung berühren. Das Mix2Vial-Set nicht aus der Verpackung nehmen.	n. v.
4	Die Packung mit dem Mix2Vial-Set umdrehen und kopfüber auf die Lösungsmittelflasche setzen. Durch gerades Herunterdrücken den blauen Kunststoffdorn des Sets fest durch die Mitte des Stopfens der Lösungsmittelflasche stechen. Die Packung an der Kante greifen und vom Mix2Vial-Set abziehen. Den durchsichtigen Kunststoffdorn nicht berühren. Nun ist das Mix2Vial-Set mit der Lösungsmittelflasche verbunden und kann an der VEYVONDI Durchstechflasche befestigt werden.	

5	<p>Um die beiden Durchstechflaschen miteinander zu verbinden, die Lösungsmittelflasche umdrehen und oben auf die VEYVONDI-Durchstechflasche aufsetzen. Durch festes, gerades Herunterdrücken den durchsichtigen Kunststoffdorn vollständig durch den Stopfen der VEYVONDI-Durchstechflasche stechen. Dies sollte sofort passieren, um die Flüssigkeit keimfrei zu halten. Durch das entstandene Vakuum fließt das Lösungsmittel automatisch in die Durchstechflasche mit VEYVONDI. Überprüfen Sie, ob das gesamte Lösungsmittel übergeführt wurde. Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn kein Vakuum mehr besteht und das Lösungsmittel nicht in die VEYVONDI-Durchstechflasche fließt.</p>	
6	<p>Die miteinander verbundenen Durchstechflaschen vorsichtig und stetig schwenken oder das rekonstituierte Arzneimittel 5 Minuten stehen lassen und dann vorsichtig schwenken, damit das Pulver sich vollständig auflöst. Nicht schütteln. Schütteln hat negative Auswirkungen auf das Arzneimittel. Das Arzneimittel nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank lagern.</p>	
7	<p>Die beiden Seiten des Mix2Vial voneinander trennen. Dazu mit der einen Hand die durchsichtige Kunststoffseite des Mix2Vial-Sets, die mit der Durchstechflasche mit VEYVONDI verbunden ist, und mit der anderen Hand die blaue Kunststoffseite des Mix2Vial-Sets mit der nun leeren Lösungsmittelflasche greifen. Die blaue Kunststoffseite entgegen dem Uhrzeigersinn drehen und die beiden Durchstechflaschen vorsichtig voneinander trennen. Das Ende des Kunststoffteils, das auf der Durchstechflasche mit dem aufgelösten VEYVONDI sitzt, nicht berühren. Die VEYVONDI-Durchstechflasche auf eine ebene Arbeitsfläche stellen. Die leere Lösungsmittelflasche entsorgen.</p>	
8	<p>Den Kolben der leeren, sterilen Kunststoff-Einwegspritze zurückziehen und so Luft aufziehen. Die Luftmenge muss der Menge des rekonstituierten VEYVONDI entsprechen, die Sie aus der Durchstechflasche nehmen wollen.</p>	
9	<p>Die Spritze auf den durchsichtigen Kunststoffteil an der stehenden Durchstechflasche mit dem aufgelösten VEYVONDI aufsetzen und im Uhrzeigersinn drehen.</p>	

10	Die Durchstechflasche mit einer Hand halten und mit der anderen Hand die gesamte Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche drücken.	
11	Die Spritze mit der aufgesetzten VEYVONDI-Durchstechflasche umdrehen, sodass die Durchstechflasche nun oben ist. Darauf achten, dass dabei der Kolben der Spritze eingedrückt bleibt. Nun die VEYVONDI-Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen.	
12	Die Lösung nicht zwischen Spritze und Flasche hin und her bewegen. Dies könnte dem Arzneimittel schaden. Wenn Sie zur Infusion bereit sind, die Spritze durch Drehen entgegen dem Uhrzeigersinn abnehmen. Den Inhalt der Spritze visuell auf Partikel überprüfen; die Lösung in der Spritze sollte klar sein. Die Lösung nicht verwenden, wenn Flocken oder Partikel zu sehen sind. Verständigen Sie dann Ihren Arzt.	
13	<p>Falls Sie mehr als eine Durchstechflasche VEYVONDI benötigen, um Ihre Dosis zu erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Spritze an der Durchstechflasche belassen, bis die nächste Durchstechflasche vorbereitet ist.</li> <li>• Gemäß den zuvor genannten Rekonstitutionsschritten (2 bis 8) jede zusätzliche Durchstechflasche VEYVONDI mit einem neuen Mix2Vial-Set vorbereiten.</li> </ul>	
14	<p>Der Inhalt von zwei Durchstechflaschen kann in einer einzigen Spritze aufgezogen werden.</p> <p><b>HINWEIS:</b> Beim Hineindrücken der benötigten Luftmenge in eine zweite Durchstechflasche mit aufgelöstem VEYVONDI, die Spritze mit der daran befestigten Durchstechflasche so halten, dass die Durchstechflasche oben ist.</p>	

### Hinweise zur Verabreichung

Überprüfen Sie die gebrauchsfertige Lösung in der Spritze vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (die Lösung sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein). Es ist nicht ungewöhnlich, wenn ein paar Flocken oder Partikel **nach der Rekonstitution in der Durchstechflasche zurückbleiben**. Der in dem Mix2Vial-Set enthaltene Filter entfernt diese Partikel vollständig. Die Filtration hat keinen Einfluss auf die Dosisberechnungen. **Die Lösung in der Spritze** sollte nicht verwendet werden, wenn sie trüb ist oder nach der Filtration Schwebeteilchen oder Partikel enthält.

1. An einer Spritze mit der VEYVONDI-Lösung eine Infusionsnadel befestigen, vorzugsweise ein Infusionsset mit Flügeln (Butterfly). Die Kanüle nach oben richten und etwaige Luftbläschen



- entfernen, indem Sie mit dem Finger sanft an die Spritze klopfen und dann die Luft langsam und vorsichtig aus der Spritze und der Kanüle drücken.
2. Einen Venenstauer am Arm anbringen und die Infusionsstelle durch sorgfältiges Abwischen mit einem sterilen Alkoholtupfer (oder einer anderen geeigneten sterilen Lösung gemäß Empfehlung Ihres Arztes oder Hämophiliezentrum) vorbereiten.
  3. Die Kanüle in die Vene einführen und den Venenstauschlauch abnehmen. VEYVONDI langsam, mit einer Geschwindigkeit bis höchstens 4 ml pro Minute, infundieren. Die leere Spritze abnehmen. Wenn für Ihre Dosis mehrere Spritzen erforderlich sind, jede weitere Spritze VEYVONDI einzeln anbringen und verabreichen.  
**Hinweis:**  
Die Butterfly-Nadel erst entfernen, wenn alle Spritzen injiziert wurden. Den Anschluss zwischen Kanüle und Spritze nicht berühren.  
Wenn rekombinanter Faktor VIII verordnet wurde, diesen innerhalb von 10 Minuten nach Infusion der vollständigen Dosis VEYVONDI verabreichen.
  4. Die Nadel aus der Vene ziehen und mithilfe eines sterilen Tupfers mehrere Minuten lang Druck auf die Infusionsstelle ausüben.

Wenn große Mengen von VEYVONDI erforderlich sind, ist es möglich, zwei VEYVONDI-Durchstechflaschen zu vereinigen. Der Inhalt der einzelnen rekonstituierten Arzneimittel von VEYVONDI kann in einer einzigen Spritze aufgezogen werden. Allerdings darf in diesen Fällen die rekonstituierte Lösung von VEYVONDI nicht weiter verdünnt werden.

Die Kappe nicht wieder auf die Nadel aufsetzen. Nadel, Spritze und alle leeren Durchstechflaschen zur korrekten Entsorgung in einen durchschlagsicheren Behälter geben. Diese Gegenstände nicht im normalen Hausmüll entsorgen.

---

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Behandlung von Blutungsepisoden (Bedarfsbehandlung)

Dosierung und Häufigkeit müssen individuell in Abhängigkeit von der klinischen Beurteilung, unter Berücksichtigung des Schweregrads der Blutungsepisode, des Ortes der Blutung sowie der medizinischen Vorgeschichte des Patienten und der Kontrolle der geeigneten klinischen und laborparametrischen Messungen (VWF:RCo- und FVIII:C-Werte) festgelegt werden.

Behandlungsbeginn

VEYVONDI sollte zur Kontrolle der Blutung zusammen mit rekombinantem Faktor VIII verabreicht werden, wenn die FVIII:C-Werte <40 % oder unbekannt sind. Die rFVIII-Dosis sollte anhand des Unterschieds zwischen dem FVIII:C-Basisplasmaspiegel des Patienten und dem gewünschten FVIII:C-Spitzenwert berechnet werden, um basierend auf der ungefähren durchschnittlichen Recovery von 0,02 (I.E./ml)/(I.E./kg) einen ausreichenden Plasmaspiegel von FVIII:C zu erreichen. Es sollte die vollständige Dosis VEYVONDI verabreicht werden und anschließend innerhalb von 10 Minuten der rFVIII.

Dosisberechnung

VEYVONDI-Dosis [I.E.] = Dosis [I.E./kg] x Gewicht [kg]

Folgeinfusionen

Verabreichen Sie eine Folgedosis zwischen 40 I.E./kg und 60 I.E./kg VEYVONDI alle 8 bis 24 Stunden gemäß den Dosisbereichen in Tabelle 1. Folgedosen sind, so lange als klinisch notwendig erachtet, zu verabreichen. Bei schweren Blutungen sollten VWF:RCo-Talspiegel von über 50 % so lange wie notwendig aufrecht erhalten werden.

**Tabelle 1**  
**Dosierungsempfehlungen zur Behandlung leichter und schwerer Blutungen**

<b>Blutung</b>	<b>Anfangsdosis <sup>a</sup> (I.E. VWF:RCo/kg Körpergewicht)</b>	<b>Folgedosis</b>
<b>Leicht</b> (z. B. Epistaxis, orale Blutung, Menorrhagie)	40 bis 50 I.E./kg	40 bis 50 I.E./kg alle 8 bis 24 Stunden (oder so lange als klinisch notwendig erachtet)
<b>Schwer <sup>b</sup></b> (z. B. schwere oder refraktäre Epistaxis, Menorrhagie, gastrointestinale Blutung, Trauma des zentralen Nervensystems, Hämarthrose oder traumatische Blutung)	50 bis 80 I.E./kg	40 bis 60 I.E./kg alle 8 bis 24 Stunden über ca. 2–3 Tage (oder so lange als klinisch notwendig erachtet)

<sup>a</sup> Wenn rFVIII auch verabreicht wird, siehe rFVIII Packungsbeilage zur Rekonstitution und Anwendung.

<sup>b</sup> Eine Blutung kann dann als schwer eingestuft werden, wenn eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten entweder erforderlich oder potenziell indiziert ist oder bei Blutungen an anatomisch kritischen Stellen (z. B. intrakranielle oder gastrointestinale Blutung).

Vorbeugung von Blutungen und Behandlung im Falle einer geplanten Operation

Vor Beginn eines operativen Eingriffs FVIII:C-Werte messen. Die empfohlenen Mindestzielwerte betragen 0,4 I.E./ml für kleine Eingriffe und Oralchirurgien und 0,8 I.E./ml für große Eingriffe.

Um endogene präoperative FVIII-Werte auf den Zielwert von mindestens 0,4 I.E./ml für kleine Eingriffe und Oralchirurgien und 0,8 I.E./ml für große Eingriffe sicherzustellen, kann 12–24 Stunden vor dem Eingriff eine Dosis von 40–60 I.E./kg VEYVONDI (präoperative Dosis) verabreicht werden. Innerhalb von 1 Stunde vor dem Eingriff sollten die Patienten eine Dosis VEYVONDI beruhend auf der Beurteilung 3 Stunden vor der Operation erhalten. Die Dosis richtet sich nach den VWF- und FVIII-Werten des Patienten, der Art und dem Schweregrad der Blutung.

Wenn die FVIII:C-Werte nicht dem empfohlenen Zielwert entsprechen, sollte innerhalb von 1 Stunde vor dem Eingriff eine alleinige Dosis VEYVONDI verabreicht werden. Wenn die FVIII:C-Werte nicht den empfohlenen Zielwerten entsprechen, sollte rFVIII zusätzlich zu Vonicog alfa verabreicht werden, um VWF:RCo und FVIII:C zu erhöhen. Zielwerte, die für FVIII:C empfohlen werden, finden Sie in **Tabelle 2**.

**Tabelle 2**  
**VWF:RCo- und FVIII:C-Zielwerte**  
**Empfohlene VWF:RCo- und FVIII:C-Ziel-Spitzenwerte im Plasma vor dem operativen Eingriff zur Vorbeugung exzessiver Blutungen während und nach operativen Eingriffen**

Art des Eingriffs	VWF:RCo Ziel-Spitzenwert im Plasma	FVIII:C Ziel-Spitzenwert im Plasma <sup>a</sup>	Berechnung der Dosis rVWF (zu verabreichen innerhalb von 1 Stunde vor dem operativen Eingriff) (erforderliche I.E. VWF:RCo)
Klein	0,5-0,6 I.E./ml	0,4-0,5 I.E./ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{KG (kg)} / \text{IR}^c$
Groß	1 I.E./ml	0,80–1 I.E./ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{KG (kg)} / \text{IR}^c$

<sup>a</sup> Zusätzliche Gaben von rFVIII könnten erforderlich sein, um die empfohlenen Ziel-Spitzenwerte für FVIII:C im Plasma zu erreichen. Die Dosierungsermittlung sollte auf Basis der IR erfolgen.

<sup>b</sup>  $\Delta$  = Ziel-Spitzenwert VWF:RCo im Plasma – Basiswert VWF:RCo im Plasma

<sup>c</sup> IR = Inkrementelle Recovery, gemessen beim Patienten. Wenn die IR nicht verfügbar ist, ist von einer IR von 0,02 I.E./ml pro I.E./kg auszugehen.

Während und nach operativen Eingriffen

Nach Beginn des operativen Eingriffs sollten die VWF:RCo- und FVIII:C-Plasmaspiegel überwacht werden. Das inter- und postoperative Substitutionsschema ist gemäß der PK-Ergebnisse, dem Ausmaß und der Dauer des hämostatischen Erfordernisses und dem Therapiestandard der Klinik individuell anzupassen. Allgemein sollten die Verabreichungsabstände der VEYVONDI-Dosen zur postoperativen Substitution im Bereich von zweimal täglich bis alle 48 Stunden liegen. Behandlungsempfehlungen für die nachfolgenden Erhaltungsdosen entnehmen Sie bitte Tabelle 3.

**Tabelle 3**  
**Empfohlene VWF:RCo- und FVIII:C-Ziel-Talspiegel im Plasma und die Mindestbehandlungsdauer für nachfolgende Erhaltungsdosen zur Vorbeugung exzessiver Blutungen nach operativen Eingriffen**

Art des Eingriffs	VWF:RCo Ziel-Talspiegel im Plasma		FVIII:C Ziel-Talspiegel im Plasma		Mindestbehandlungsdauer	Häufigkeit der Dosierung
	Bis zu 72 h nach dem Eingriff	Mehr als 72 h nach dem Eingriff	Bis zu 72 h nach dem Eingriff	Mehr als 72 h nach dem Eingriff		
<b>Klein</b>	≥ 0,30 I.E./ml	-	> 0,40 I.E./ml	-	48 Stunden	Alle 12–24 h/jeden zweiten Tag
<b>Groß</b>	> 0,50 I.E./ml	> 0,30 I.E./ml	> 0,50 I.E./ml	> 0,40 I.E./ml	72 Stunden	Alle 12–24 h/jeden zweiten Tag

Name und Chargennummer des Arzneimittels

Es wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von VEYVONDI zusammen mit dem Namen und der Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um die Verbindung zwischen Patient und Arzneimittelcharge nachverfolgen zu können.