

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VEYVONDI 650 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.
VEYVONDI 1300 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

VEYVONDI 650 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 650 Internationale Eenheden (IE) vonicog alfa. Na reconstitutie met 5 ml van het verstrekte oplosmiddel bevat VEVVONDI circa 130 IE/ml vonicog alfa.

VEYVONDI 1300 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 1300 Internationale Eenheden (IE) vonicog alfa. Na reconstitutie met 10 ml van het verstrekte oplosmiddel bevat VEVVONDI 130 IE/ml vonicog alfa.

De specifieke activiteit van VEVVONDI is ongeveer 110 IE vWF:RCo/mg eiwit.

De sterkte van von-Willebrand-factor (vWF) (IE) wordt bepaald aan de hand van de test voor ristocetinecofactoractiviteit (vWF:RCo) uit de Europese Farmacopee. De ristocetinecofactoractiviteit van recombinant menselijk von-Willebrand-factor werd bepaald met de Internationale Standaard voor von-Willebrand-factorconcentraat (WGO).

Vonicog alfa is een gezuiverde recombinant menselijk von-Willebrand-factor (rVWF). Het middel wordt vervaardigd met recombinant-DNA-techniek (rDNA) in de ovariumcellen van de Chinese hamster zonder toevoeging van exogeen eiwit afkomstig van mensen of dieren tijdens de celkweek, zuivering of voorbereiding.

Het product bevat slechts sporen van recombinant menselijk stollingsfactor VIII ($\leq 0,01$ IE FVIII/IE vWF: RCo) zoals bepaald met de chromogene test voor factor VIII (FVIII) uit de Europese Farmacopee.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon met 650 IE poeder bevat 5,2 mg natrium.
Elke injectieflacon met 1300 IE poeder bevat 10,4 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is een wit tot gebroken wit, gelyofiliseerd poeder
Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

VEYVONDI is geïndiceerd voor volwassenen (18 jaar en ouder) met de ziekte van von Willebrand, wanneer behandeling met desmopressine (DDAVP) alleen niet doeltreffend is of niet geïndiceerd is voor de

- behandeling van hemorragie en chirurgische bloeding
- preventie van chirurgische bloeding.

VEYVONDI mag niet worden gebruikt bij de behandeling van hemofilie A.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling van de ziekte van von Willebrand dient plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemostatische stoornissen.

Dosering

De dosering en frequentie van toediening dienen individueel te worden vastgesteld aan de hand van het klinisch oordeel en op basis van het gewicht van de patiënt, het type en de ernst van de bloedingen/chirurgische ingreep en op basis van monitoring van passende klinische maatstaven en laboratoriummaatstaven. Indien de dosis wordt bepaald op basis van lichaamsgewicht, kan aanpassing voor patiënten met onder- of overgewicht nodig zijn.

In het algemeen verhoogt 1 IE/kg (vWF:RCo/VEYVONDI/vonicog alfa) de vWF:RCo in plasma met 0,02 IE/ml (2%).

Hemostase kan niet worden bereikt totdat de stollingsactiviteit van factor VIII (FVIII:C) ten minste 0,4 IE/ml is ($\geq 40\%$ van de normale activiteit). Afhankelijk van de FVIII:C-spiegels van de patiënt bij baseline zal een enkelvoudige infusie van rVWF bij een meerderheid van de patiënten leiden tot een stijging boven 40% in endogene activiteit van FVIII:C binnen 6 uur en resulteren in behoud van dit niveau tot maximaal 72 uur na infusie. De dosis en duur van de behandeling zijn afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt, het type en de ernst van de bloeding en zowel de vWF:RCo als de FVIII:C-spiegel. Indien de FVIII:C-plasmaspiegel bij baseline van de patiënt $< 40\%$ of niet bekend is en in alle situaties waarin een snelle correctie van de hemostase dient te worden bereikt, zoals behandeling van een acute hemorragie, ernstig letsel of spoedchirurgie, is het noodzakelijk om samen met de eerste infusie van VEYVONDI een rFVIII-product toe te dienen om een hemostatische FVIII:C-plasmaspiegel te bereiken.

Indien een onmiddellijke verhoging van de FVIII:C-spiegel echter niet noodzakelijk is of indien de FVIII:C-spiegel bij baseline voldoende hoog is om voor hemostase te zorgen, dan kan de arts besluiten de gelijktijdige toediening van rFVIII bij de eerste infusie van VEYVONDI achterwege te laten.

In het geval van ernstige bloedingen of grote operaties waarvoor herhaalde, frequente infusies noodzakelijk zijn, wordt monitoring van de FVIII:C-spiegels aanbevolen met het oog op de beslissing of rFVIII noodzakelijk is voor volgende infusies om een te grote verhoging van de FVIII:C-spiegel te voorkomen.

Behandeling van bloedingen (behandeling op aanvraag)

Begin van de behandeling

De eerste dosis VEYVONDI dient 40 tot 80 IE/kg lichaamsgewicht te zijn. Als vervangingswaarden dienen vWF:RCo $> 0,6$ IE/ml (60%) en FVIII:C $> 0,4$ IE/ml (40%) te worden bereikt. De doseringsrichtlijnen voor de behandeling van lichte en ernstige hemorragiën worden weergegeven in Tabel 1.

VEYVONDI dient te worden toegediend in combinatie met rFVIII indien de FVIII:C-spiegels < 40% of niet bekend zijn, om bloedingen te stelpen. De dosis rFVIII dient te worden berekend aan de hand van het verschil tussen de FVIII:C-plasmaspiegel bij baseline van de patiënt en de gewenste piekspiegel van FVIII:C om te komen tot een geschikte FVIII:C-plasmaspiegel, gebaseerd op het bij benadering gemiddelde herstel van 0,02 (IE/ml)/(IE/kg). De volledige dosis VEYVONDI dient te worden toegediend, binnen 10 minuten gevolgd door rFVIII.

Dosis berekenen:

Dosis VEYVONDI [IE] = dosis [IE/kg] x gewicht [kg]

Volgende infusies:

Om de 8 tot 24 uur, of zo lang als klinisch nodig, dient een volgende dosis VEYVONDI van 40 IE tot 60 IE/kg te worden toegediend volgens de doseringsbereiken in Tabel 1. Bij ernstige bloedingen dienen dalspiegels van vWF:RCo groter dan 50% in stand te worden gehouden zo lang als dit noodzakelijk wordt geacht.

Op basis van ervaringen in klinische onderzoeken zullen na vervanging van vWF de endogene FVIII-spiegels normaal of vrijwel normaal blijven zolang wordt doorgegaan met de toediening van VEYVONDI.

Tabel 1		
De doseringsaanbevelingen voor de behandeling van lichte en ernstige hemorragiën		
Hemorragie	Aanvangsdosis^a (IE vWF:RCo/kg lichaamsgewicht)	Volgende dosis
Licht (bijv. een bloedneus, bloeding in de mondholte, menorrhagie)	40 tot 50 IE/kg	40 tot 50 IE/kg om de 8 tot 24 uur of zo lang als klinisch nodig geacht)
Ernstig^b (bijv. ernstige of refractaire bloedneus, menorrhagie, maag-darmstelselbloeding, letsel van het centrale zenuwstelsel, hemartrose of traumatische bloeding)	50 tot 80 IE/kg	40 tot 60 IE/kg om de 8 tot 24 uur gedurende circa 2-3 dagen (of zo lang als klinisch nodig geacht)

^aIndien rFVIII wordt toegediend, zie de bijsluiter van rFVIII voor instructies met betrekking tot de reconstitutie en toediening.

^bEen bloeding kan als ernstig worden beschouwd indien een transfusie van rode bloedcellen hetzij vereist, hetzij mogelijk geïndiceerd is of indien zich een bloeding voordoet op een kritieke anatomische plaats (bijv. intracraniale bloeding of gastro-intestinale bloeding).

Preventie van bloeding/hemorragie en behandeling in het geval van electieve chirurgie

Voorafgaand aan de chirurgie:

Bij patiënten met ontoereikende FVIII-spiegels dient 12-24 uur vóór aanvang van electieve chirurgie een dosis van 40-60 IE/kg VEYVONDI te worden toegediend (preoperatieve dosis), om preoperatieve endogene FVIII-spiegels van ten minste 0,4 IE/ml voor kleine en ten minste 0,8 IE/ml voor grote ingrepen te garanderen.

Voor de preventie van een overmatige bloeding in het geval van electieve chirurgie dienen binnen 3 uur vóór aanvang van een chirurgische ingreep de FVIII:C-spiegels te worden beoordeeld. Indien de spiegels zich op het aanbevolen beoogde niveau bevinden van:

- ten minste 0,4 IE/ml bij een kleine chirurgische ingreep en mondchirurgie en
- ten minste 0,8 IE/ml bij een grote chirurgische ingreep,

dient een dosis van uitsluitend VEYVONDI binnen 1 uur vóór de ingreep te worden toegediend.

Indien de FVIII:C-spiegels zich niet op het aanbevolen beoogde niveau bevinden, dient binnen 1 uur vóór de ingreep rFVIII te worden toegediend in combinatie met vonicog alfa om de vWF:RCo- en FVIII:C-spiegel te verhogen. Zie **Tabel 2** voor de aanbevolen beoogde FVIII:C-spiegels. De dosis hangt af van de vWF- en FVIII-spiegels van de patiënt, de soort en de ernst van de verwachte bloeding.

Tabel 2
Aanbevolen beoogde piekplasmaspiegels van vWF:RCo en FVIII:C die voorafgaand aan de ingreep moeten worden bereikt ter preventie van een overmatige bloeding tijdens en na een ingreep

Type ingreep	Beoogde vWF:RCo piekplasmaspiegel	Beoogde FVIII:C-piekplasmaspiegel ^a	Berekening van de dosis rVWF (toe te dienen binnen 1 uur vóór een ingreep) (vereiste IE vWF:RCo)
Klein	0,50 – 0,60 IE/ml	0,40 – 0,50 IE/ml	Δ^b vWF:RCo x lichaamsgewicht (kg) /IR ^c
Groot	1 IE/ml	0,80 - 1 IE/ml	Δ^b vWF:RCo x lichaamsgewicht (kg) /IR ^c

^a Om de aanbevolen beoogde VIII:C-piekplasmaspiegel te bereiken kan aanvullend rFVIII vereist zijn.

Doseringsrichtlijnen dienen te worden gebaseerd op de IR.

^b Δ = beoogde vWF:RCo- piekplasmaspiegel – vWF:RCo-plasmaspiegel bij baseline

^c IR = incrementele recovery zoals gemeten bij de patiënt. Indien de IR niet beschikbaar is, dient te worden uitgegaan van een IR van 0,02 IE/ml per IE/kg.

Tijdens en na de ingreep

Na aanvang van de chirurgische ingreep dienen de vWF:RCo- en FVIII:C-plasmaspiegels te worden gecontroleerd en dient het intra- en postoperatieve vervangingschema individueel te worden vastgesteld op basis van de farmacokinetische resultaten, de ernst en duur van het hemostaseprobleem en de zorgstandaard van de instelling. In het algemeen dient de doseringsfrequentie van VEYVONDI voor postoperatieve vervanging te liggen tussen tweemaal daags tot om de 48 uur. Zie Tabel 3 voor behandelingsaanbevelingen voor daaropvolgende onderhoudsdoses.

Tabel 3
Aanbevolen beoogde dalwaarden van vWF:RCo- en FVIII:C in plasma en minimale duur van behandeling voor volgende onderhoudsdoses ter preventie van een overmatige bloeding na een ingreep

Type ingreep	vWF:RCo Beoogde dalwaarde in plasma		FVIII:C Beoogde dalwaarde in plasma		Minimale duur van de behandeling	Doseringsfrequentie
	Tot maximaal 72 uur na de ingreep	Na 72 uur na de ingreep	Tot maximaal 72 uur na de ingreep	Na 72 uur na de ingreep		
Klein	≥ 0,30 IE/ml	-	> 0,40 IE/ml	-	48 uur	Om de 12-24 uur/om de dag
Groot	> 0,50 IE/ml	> 0,30 IE/ml	> 0,50 IE/ml	> 0,40 IE/ml	72 uur	Om de 12-24 uur/om de dag

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van VEYVONDI bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

VEYVONDI is voor intraveneus gebruik.

Het gereconstitueerde product moet vóór toediening visueel geïnspecteerd worden.

De toedieningssnelheid dient laag genoeg te zijn dat deze voor de patiënt aangenaam is, tot maximaal 4 ml/min. Observeer de patiënt op onmiddellijke reacties. Als er een reactie optreedt, zoals tachycardie, die te wijten zou kunnen zijn aan de toediening van het middel, dan moet de infusiesnelheid verminderd worden of moet de infusie gestopt worden, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt.

Indien gelijktijdige toediening van rVWF en rFVIII nodig wordt geacht, kunnen deze vooraf in één spuit worden gemengd om de juiste dosis te verkrijgen. De inhoud van elke injectiespuit met rVWF en rFVIII kan in één spuit worden gezogen met behulp van een afzonderlijk, ongebruikt reconstitutiehulpmiddel (zie rubriek 6.2 voor gevallen van onverenigbaarheid).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Bekende allergische reactie op muizen- of hamstereiwit.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij actief bloedende patiënten wordt aanbevolen om een FVIII-product samen met VEYVONDI als eerstelijnsbehandeling toe te dienen, afhankelijk van de FVIII-activiteitspiegels (zie rubriek 4.2).

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheidsreacties

Er hebben zich overgevoeligheidsreacties voorgedaan (waaronder anafylaxie). Patiënten en/of hun zorgverleners dienen te worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, waaronder (doch niet uitsluitend) tachycardie, beklemd gevoel in de borst, wheezing en/of acute ademnood, hypotensie, gegeneraliseerde urticaria, pruritus, rinoconjunctivitis, angio-oedeem, lethargie, nausea, braken, paresthesie en rusteloosheid, die zich kunnen ontwikkelen tot anafylactische shock. In geval van shock dient de standaard medische behandeling voor shock toegepast te worden.

Patiënten dienen gedurende de hele infusieperiode nauwlettend te worden bewaakt en geobserveerd om eventuele symptomen op te sporen. Indien zich objectieve en subjectieve symptomen van ernstige allergische reacties voordoen, dient de toediening van VEYVONDI onmiddellijk te worden gestaakt en dient passende ondersteunende zorg te worden geboden.

Er dient beschikking te zijn over een adequate medische behandeling en voorzieningen die onmiddellijk kunnen worden ingezet bij een mogelijke anafylactische reactie, met name voor patiënten met een voorgeschiedenis van allergische reacties.

VEYVONDI bevat sporen van muizenimmunoglobuline G (MuIgG) en hamstereiwit (minder dan of gelijk aan 2 ng/IE VEYVONDI). Bij patiënten die met dit middel worden behandeld, kunnen overgevoeligheidsreacties op dit niet-menselijk zoogdierewit optreden. VEYVONDI bevat sporen van rFVIII.

Trombose en embolie

Er bestaat een kans dat zich trombotische voorvallen voordoen, in het bijzonder bij patiënten met bekende klinisch of door laboratorium vastgestelde risicofactoren voor trombose, waaronder lage ADAMTS13-spiegels. Derhalve dienen risicopatiënten op de vroege tekenen van trombose te worden gecontroleerd en dienen profylaxemaatregelen tegen trombo-embolie te worden genomen overeenkomstig de huidige aanbevelingen en zorgstandaard.

Bij patiënten die frequent doses VEYVONDI in combinatie met recombinante factor VIII nodig hebben, dienen de plasmaspiegels te worden gecontroleerd op activiteit van FVIII:C om te voorkomen dat de FVIII:C-plasmaspiegels langdurig te hoog blijven, waardoor de kans op trombotische voorvallen kan toenemen.

De eventueel samen met VEYVONDI toe te dienen FVIII dient een zuiver FVIII-product te zijn. Een combinatie met een vWF-bevattend FVIII-product zou extra risico op trombotische voorvallen opleveren.

Neutraliserende antistoffen (remmers)

Patiënten met de ziekte van von Willebrand, met name type 3, kunnen neutraliserende antistoffen (remmers) ontwikkelen tegen von-Willebrand-factor. Indien de verwachte plasmaspiegels (van vWF:RCo) niet verkregen worden of indien de bloeding niet kan worden gestopt met een passende dosis, dient een passende assay te worden uitgevoerd om na te gaan of er een vWF-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan antistoffen tegen vWF is het mogelijk dat de vWF-therapie niet doeltreffend is. In dat geval dienen andere behandelopties te worden overwogen.

Voor de behandeling van patiënten met de ziekte van von Willebrand met een hoge titer bindende antistoffen kan een hogere dosis nodig zijn om het effect van de bindende antistof (als gevolg van eerdere behandeling met pdvWF) te overwinnen en deze patiënten kunnen klinisch worden behandeld door toediening van hogere doses vonicog alfa op basis van de farmacokinetische gegevens voor elke individuele patiënt.

Overwegingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 5,2 mg natrium in elke injectieflacon van 650 IE of 10,4 mg natrium in elke injectieflacon van 1300 IE. Dit komt overeen met 2,2% van de door de WGO geadviseerde maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene, uitgaand van een lichaamsgewicht van 70 kg en een dosis van 80 IE/kg lichaamsgewicht. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van von-Willebrand-factorproducten met andere geneesmiddelen bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er werden geen studies met VEYVONDI uitgevoerd naar de voortplanting bij dieren.

Zwangerschap

Ervaring met de behandeling van vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, is niet beschikbaar. Aan vrouwen die zwanger zijn mag VEYVONDI uitsluitend worden toegediend indien hiervoor een duidelijke indicatie bestaat, waarbij in aanmerking dient te worden genomen dat toediening bij deze patiënten voor een verhoogde kans op bloedingen zorgt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of vonicog alfa in de moedermelk wordt uitgescheiden. Derhalve mag aan vrouwen met vWF-deficiëntie die borstvoeding geven, uitsluitend VEYVONDI worden toegediend indien hiervoor een duidelijke indicatie bestaat. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg dienen een afweging te maken met betrekking tot de mogelijke risico's en mogen VEYVONDI uitsluitend voorschrijven indien dit noodzakelijk is.

Vruchtbaarheid

De effecten van VEYVONDI op de vruchtbaarheid zijn niet vastgesteld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

VEYVONDI heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens de behandeling met VEYVONDI kunnen de volgende bijwerkingen voorkomen:

Overgevoeligheid of allergische reacties, trombotische voorvallen, vorming van remmers tegen vWF.

Samenvattende tabel van bijwerkingen

In tabel 4 worden de bijwerkingen vermeld die zijn gemeld in klinische onderzoeken, in onderzoeken naar de veiligheid na verlening van de handelsvergunning of post-marketing.

De frequentie categorieën zijn vastgesteld volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4			
Samenvatting van bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken, onderzoeken naar de veiligheid na verlening van de handelsvergunning of post-marketing met VEYVONDI bij de ziekte van von Willebrand			
MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking op MedDRA-voorkeursterm	Frequentie-categorie per patiënt	Aantal en frequentie per patiënt^a (N=80) n (%)
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak	3 (3,75)
	Vertigo	Vaak	2 (2,50)
	Dysgeusie	Vaak	1 (1,25)
	Tremor	Vaak	1 (1,25)
Hartaandoeningen	Tachycardie	Vaak	1 (1,25)
Bloedvataandoeningen	Diepe veneuze trombose	Vaak	1 (1,25)
	Hypertensie	Vaak	1 (1,25)
	Opvlieger	Vaak	1 (1,25)
Maag-darmstelselaandoeningen	Braken	Vaak	3 (3,75)
	Nausea	Vaak	3 (3,75)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Gegeneraliseerde pruritus	Vaak	2 (2,50)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Borstongemak	Vaak	1 (1,25)
	Paresthesie van de infusieplaats	Vaak	1 (1,25)
	Infusiegerelateerde reactie (met inbegrip van tachycardie, overmatig blozen, rash, dyspnoe, wazig zien)	Niet bekend	
Onderzoeken	T-golfomkeringen op electrocardiogram	Vaak	1 (1,25)
	Versnelde hartslag	Vaak	1 (1,25)
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie	Niet bekend	

^a **Frequentie per patiënt:** Totaal aantal patiënten dat de (gerelateerde en niet-gerelateerde) bijwerking had, gedeeld door het totaal aantal patiënten (N) en vermenigvuldigd met 100. Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald (waargenomen tijdens post-marketingmonitoring).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In klinische onderzoeken werd één geval van klinisch asymptomatische diepe veneuze trombose (DVT) gemeld bij een patiënt in het onderzoek naar ingrepen die een totale heupvervangende onderging.

Daarnaast werd tijdens de postmarketing spontaan een geval van DVT voor een bejaarde patiënt gemeld.

Overgevoeligheid

Het is mogelijk dat zich overgevoeligheid of allergische reacties voordoen (zoals mogelijk angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de infusieplaats, koude rillingen, overmatig blozen, rinoconjunctivitis, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, wheezing), die zich in sommige gevallen kunnen ontwikkelen tot anafylaxie (waaronder shock).

Patiënten met de ziekte van von Willebrand, met name type 3, kunnen in zeer zeldzame gevallen neutraliserende antistoffen (remmers) ontwikkelen tegen von-Willebrand-factor. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit mogelijk in een onvoldoende klinische respons. Er kan een nauw verband bestaan tussen de antistoffen en overgevoeligheid of anafylactische reacties. Patiënten bij wie zich overgevoeligheid of anafylactische reacties voordoen, dienen dan ook te worden onderzocht en gecontroleerd op de aanwezigheid van een remmer.

In deze gevallen wordt altijd aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliecentrum.

Trombogeniciteit

Er bestaat een kans dat zich trombotische voorvallen voordoen, in het bijzonder bij patiënten met bekende klinisch of door laboratorium vastgestelde risicofactoren, waaronder lage ADAMTS13-spiegels. Derhalve dienen risicopatiënten op de vroege tekenen van trombose te worden gecontroleerd en dienen profylaxemaatregelen tegen trombo-embolie te worden genomen overeenkomstig de huidige aanbevelingen en zorgstandaard.

Immunogeniciteit

De immunogeniciteit van VEYVONDI werd in klinische onderzoeken beoordeeld door te controleren op het ontstaan van neutraliserende antistoffen tegen vWF en FVIII en van bindende antistoffen tegen vWF, furine, ovariumcelleneiwit van de Chinese hamster en muizen-IgG. Er werden geen tijdens de behandeling ontstane neutraliserende antistoffen tegen menselijk vWF of neutraliserende antistoffen tegen menselijk rFVIII gezien. Bij een van de 80 patiënten die in klinische onderzoeken perioperatief VEYVONDI kregen, ontstonden tijdens de behandeling bindende antistoffen tegen vWF na een chirurgische ingreep waarvoor geen bijwerkingen of gebrek aan hemostatische werkzaamheid werden gemeld. Bindende antistoffen tegen onzuiverheden zoals r-furine, ovariumcelleneiwit van de Chinese hamster of muizen-IgG werden niet gezien na behandeling met VEYVONDI.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering met von-Willebrand-factor gemeld. In geval van een ernstige overdosering kunnen zich trombo-embolische voorvallen voordoen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica: bloedstollingsfactor von-Willebrand-factor. ATC-code: B02BD10

Werkingsmechanisme

VEYVONDI is een recombinant menselijk von-Willebrand-factor (rVWF). VEYVONDI gedraagt zich op dezelfde wijze als endogene von-Willebrand-factor.

Toediening van VEYVONDI corrigeert hemostatische abnormaliteiten bij patiënten die lijden aan deficiëntie van von-Willebrand-factor (ziekte van von Willebrand), op twee niveaus:

- VEYVONDI herstelt de hechting van bloedplaatjes aan het vasculair subendotheel op de plaats van de vaatwandbeschadiging (aangezien het zowel aan de matrix van het vasculaire subendotheel (bijv. collageen) bindt als aan de membraan van bloedplaatjes). Dit leidt tot primaire hemostase zoals aangetoond door de verkorte bloedingstijd. Het effect treedt onmiddellijk op en het is bekend dat dit voornamelijk afhangt van het polymerisatiegehalte van het eiwit.
- VEYVONDI bewerkstelligt een vertraagde correctie van het geassocieerde factor VIII-tekort. Bij intraveneuze toediening bindt VEYVONDI met endogeen FVIII (zoals normaal aangemaakt door de patiënt). Door het stabiliseren van FVIII vermijdt het een snelle afbraak van deze factor. Hierdoor herstelt toediening van VEYVONDI de FVIII:C-spiegel tot een normale waarde, als een soort nevenwerking na de eerste infusie, stijgt de toediening van FVIII:C binnen 6 uur boven 40% en piekt deze bij de meeste patiënten binnen 24 uur, afhankelijk van de FVIII:C-spiegel bij baseline.

Aangezien VEYVONDI tijdens het productieproces niet wordt blootgesteld aan proteolyse door ADAMTS13 is het middel een rVWF die ultragrote multimeren bevat alsook alle multimeren die zich in plasma bevinden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetische gegevens werden beoordeeld in drie afgeronde onderzoeken (070701, 071001 en 071101), waarvoor patiënten met de ziekte van von Willebrand werden ingeschreven. Tijdens de klinische ontwikkeling werden in totaal 92 unieke patiënten (80 unieke patiënten met ziekte van von Willebrand in onderzoek 070701, 071001 en 071101 en 12 patiënten met hemofilie A in onderzoek 071104) blootgesteld aan VEYVONDI.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met VEYVONDI in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van de ziekte van von Willebrand (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek (PK) van VEYVONDI werd vastgesteld in drie klinische onderzoeken door beoordeling van de plasmaspiegels van vWF:RCo, antigen van von-Willebrand-factor (vWF:Ag) en collageenbindende activiteit van von-Willebrand-factor (vWF:CB). In alle drie de onderzoeken werden de patiënten geëvalueerd in een niet-bloedende toestand. Zes uur na een enkelvoudige infusie van VEYVONDI werd een langdurige toename van FVIII:C gezien.

In **Tabel 5** is de farmacokinetiek van VEYVONDI na infusie van 50 IE/kg vWF:RCo (PK₅₀) of 80 IE/kg vWF:RCo (PK₈₀) samengevat. De gemiddelde infusieduur was 16,5 minuten (SD ± 3,51 minuten) bij 50 IE/kg (PK₅₀) en 11,8 minuten (± 2,86 minuten) bij 80 IE/kg vWF:RCo (PK₈₀).

Tabel 5
Farmacokinetische beoordeling van vWF:RCo^f

Parameter	Fase 1 PK₅₀ VEYVONDI met octocog alfa^g (onderzoek 070701)	Fase 3 PK₅₀ VEYVONDI (onderzoek 071001)	Fase 3 PK₈₀ VEYVONDI (onderzoek 071001)	Chirurgie PK₅₀ VEYVONDI (onderzoek 071101)
	Gemiddelde (95%-BI) SD	Gemiddelde (95%-BI) SD	Gemiddelde (95%-BI) SD	Gemiddelde (95%-BI) 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
BI^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 bij C_{max}^c	1,7 (1,4; 2,0) 0,62	1,9 (1,6; 2,1) 0,41	2,0 (1,7; 2,2) 0,39	2,0 (1,7; 2,3) 0,45
AUC_{0-inf}^d	1541,4 (1295,7; 1787,2) 554,31	2105,4 (1858,6; 2352,3) 427,51	2939,0 (2533,2; 3344,8) 732,72	1834,4 (1259,0; 2409,7) 856,45
AUC_{0-inf}/ 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[uren], ^b[dl/kg/uren], ^c[(IE/dl)/(E vWF:RCo/kg)] ^d[(u*IE/dl)] ^e[(u*IE/dl)/(IE vWF:RCo/kg)]

^f[er werd gebruikgemaakt van vWF:RCo-assays met verschillende gevoeligheid en verschillend werkbereik: fase 1: automatische assay 0,08 – 1,50 IE/ml en gevoelige handmatige assay 0,01 – 0,08 IE/ml; fase 3: automatische assay 0,08 – 1,50 IE/ml]

^g Dit onderzoek werd uitgevoerd met ADVATE, een recombinante factor VIII

Een verkennende analyse van gecombineerde gegevens uit onderzoek 070701 en onderzoek 071001 wees op een statistisch significante (op het niveau van 5%) langere gemiddelde verblijftijd, een statistisch significante (op het niveau van 5%) langere terminale halfwaardetijd en grotere AUC_{0-inf} met betrekking tot vWF:RCo na toediening met VEYVONDI (50 IE/kg vWF:RCo) en gecombineerde toediening van VEYVONDI en octocog alfa (50 IE/kg vWF:RCo en 38,5 IE/kg rFVIII), dan na toediening van pdvWF en pdFVIII (50 IE/kg pdvWF:RCo en 38,5 IE/kg pdFVIII).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar carcinogeniciteit, verminderde vruchtbaarheid en ontwikkeling van de foetus. In een menselijk placentaperfusiemodel ex vivo is aangetoond dat VEYVONDI de menselijke placentabarière niet passeert.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Natriumcitraat
Glycine
Trehalosedihydraat
Mannitol
Polysorbaat 80

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn klinische onderzoeken en onderzoeken naar onverenigbaarheden uitgevoerd met het oog op toediening van vonicog alfa (menselijk von-Willebrand-factor) met octocog alfa (menselijk stollingsfactor) in een en dezelfde injectiespuit. De rVWF en rFVIII kunnen vooraf in één spuit worden gemengd om de juiste dosis te verkrijgen (zie rubriek 4.2 voor de toedieningswijze). Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Houdbaarheid na reconstitutie:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 3 uur bij een temperatuur van 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product na reconstitutie onmiddellijk gebruikt te worden. Als het mengsel niet onmiddellijk gebruikt wordt, dan zijn de bewaartermijn en -condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zouden normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C mogen bedragen, tenzij de reconstitutie heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder

Bewaren beneden 30 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

VEYVONDI 650 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke verpakking bevat:

- poeder in een injectieflacon (type I-glas) met rubberen stop (butylrubber)
- 5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I-glas) met rubberen stop (chlorobutyl)
- één hulpmiddel voor reconstitutie (Mix2Vial)

VEYVONDI 1300 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke verpakking bevat:

- poeder in een injectieflacon (type I-glas) met rubberen stop (butylrubber)
- 10 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I-glas) met rubberen stop (bromobutyl)
- één hulpmiddel voor reconstitutie (Mix2Vial)

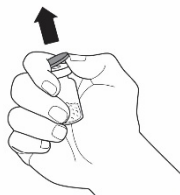

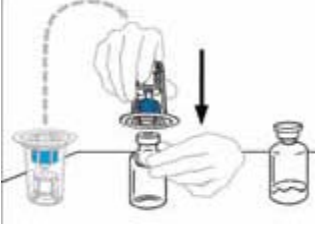
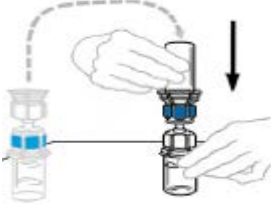
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies


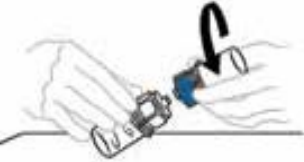
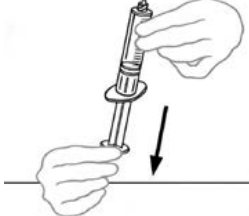

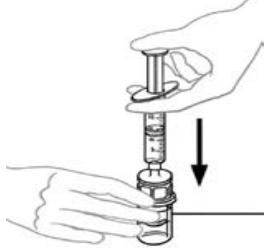
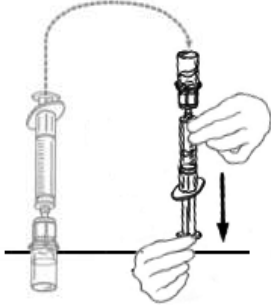
Algemene instructies


- Controleer de uiterste gebruiksdatum en zorg ervoor dat het VEYVONDI-poeder en water voor injecties (oplosmiddel) op kamertemperatuur zijn alvorens met de voorbereiding te beginnen. Gebruik VEYVONDI niet meer na de uiterste gebruiksdatum die staat vermeld op de etiketten en de doos.

- Pas een antiseptische techniek toe (schone omstandigheden met weinig bacteriën) en gebruik tijdens de reconstitutie een vlak werkvlak. Was uw handen en doe schone onderzoekshandschoenen aan (het gebruik van handschoenen is optioneel).
- Gebruik het gereconstitueerde product (na het mengen van het poeder met het meegeleverde water) zo snel mogelijk en binnen 3 uur. U kunt het gereconstitueerde product maximaal 3 uur op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) bewaren.
- Zorg ervoor dat de injectieflacons met VEYVONDI-poeder en gesteriliseerde water voor injecties (oplosmiddel) op kamertemperatuur zijn alvorens met de voorbereiding te beginnen.
- Gebruik voor dit product plastic spuiten, aangezien eiwit in het product vaak blijft kleven aan het oppervlak van glazen spuiten.
- Meng vonicog alfa niet met andere geneesmiddelen, met uitzondering van rFVIII.

Instructies voor reconstitutie en toepassing

	Stappen	Afbeelding
1	Verwijder de doppen van de injectieflacons met het VEYVONDI-poeder en oplosmiddel, zodat het midden van de rubber stoppen zichtbaar is.	
2	Desinfecteer elke stop met een afzonderlijk steriel alcoholdoekje (of een andere geschikte steriele oplossing zoals aangedragen door uw arts of hemofiliebehandelcentrum) door gedurende enkele seconden over de stop te wrijven. Laat de rubberen stop voor gebruik drogen. Plaats de injectieflacons op een vlakke ondergrond.	
3	Open de verpakking van het Mix2Vial-hulpmiddel door de folie helemaal los te maken, zonder de binnenzijde van de verpakking aan te raken. Neem het Mix2Vial-hulpmiddel niet uit de verpakking.	n.v.t.
4	Draai de verpakking met het Mix2Vial-hulpmiddel ondersteboven en plaats deze op de bovenzijde van de injectieflacon met het oplosmiddel. Plaats de blauwe plastic spike van het hulpmiddel stevig in het midden van de stop van de injectieflacon met het oplosmiddel door deze recht omlaag te duwen. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van het Mix2Vial-hulpmiddel. Raak de doorzichtige plastic spike niet aan. De injectieflacon met het oplosmiddel, waaraan het Mix2Vial-hulpmiddel nu verbonden is, is gereed om te worden verbonden aan de injectieflacon met VEYVONDI.	
5	Om de injectieflacon met het oplosmiddel aan de injectieflacon met VEYVONDI te verbinden draait u de injectieflacon met het oplosmiddel om en plaatst u deze boven op de injectieflacon met VEYVONDI-poeder. Plaats de doorzichtige plastic spike volledig in de stop van de injectieflacon met VEYVONDI door deze stevig recht omlaag te duwen. Dit dient meteen te worden gedaan, zodat de vloeistof vrij van ziektekiemen blijft. Door het vacuüm zal het oplosmiddel in de injectieflacon met VEYVONDI lopen. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Gebruik het product niet indien het vacuüm verbroken is en het oplosmiddel niet in de injectieflacon met VEYVONDI loopt.	

6	<p>Zwenk de verbonden injectieflacons voorzichtig ononderbroken heen en weer of laat het gereconstitueerde product 5 minuten staan en zwenk dan voorzichtig heen en weer om er zeker van te zijn dat het poeder volledig opgelost is. Niet schudden. Schudden heeft een nadelige invloed op het product. Na reconstitutie niet in de koelkast bewaren.</p>	
7	<p>Koppel de twee zijden van het Mix2Vial-hulpmiddel van elkaar los door met één hand de doorzichtige plastic zijde van het Mix2Vial-hulpmiddel, verbonden aan de injectieflacon met VEYVONDI, vast te houden en met de andere hand de blauwe plastic zijde van het Mix2Vial-hulpmiddel, verbonden aan de injectieflacon met het oplosmiddel. Draai de blauwe plastic zijde tegen de wijzers van de klok in en trek de twee injectieflacons voorzichtig uit elkaar. Zorg ervoor dat u het uiteinde van de plastic connector, verbonden aan de injectieflacon met het opgeloste product, niet aanraakt. Plaats de injectieflacon met VEYVONDI op een vlak werkvlak. Voer de lege injectieflacon af.</p>	
8	<p>Zuig lucht op in de lege, steriele plastic wegwerpspuit door de zuiger terug te trekken. De hoeveelheid lucht dient gelijk te zijn aan de hoeveelheid gereconstitueerde VEYVONDI die u uit de injectieflacon wilt halen.</p>	
9	<p>Laat de injectieflacon met daarin het gereconstitueerde product op het vlakke werkvlak staan, verbind de spuit aan de doorzichtige plastic connector en draai de spuit met de wijzers van de klok mee.</p>	
10	<p>Houd de injectieflacon met één hand vast en druk met de andere hand alle lucht uit de spuit in de injectieflacon.</p>	
11	<p>Draai de verbonden spuit en injectieflacon met VEYVONDI om, zodat de injectieflacon zich bovenaan bevindt. Houd de zuiger van de spuit ingedrukt. Trek de VEYVONDI in de spuit op door de zuiger langzaam terug te trekken.</p>	

12	<p>Laat de oplossing niet heen en weer lopen tussen de spuit en de injectieflacon. Dit kan het geneesmiddel aantasten. Wanneer met de infusie kan worden begonnen, koppelt u de spuit los door deze tegen de wijzers van de klok in te draaien. Inspecteer de spuit visueel op deeltjes; de oplossing dient helder en kleurloos te zijn. Indien er deeltjes of vlokken zichtbaar zijn, mag u de oplossing niet gebruiken en moet u uw arts waarschuwen.</p>	
13	<p>Indien u voor uw dosis meer dan één injectieflacon VEYVONDI nodig heeft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laat de spuit aan de injectieflacon zitten totdat een extra injectieflacon is voorbereid. • Doorloop de reconstituestappen hierboven (2 t/m 8) om de extra injectieflacon VEYVONDI voor te bereiden. Gebruik voor elke flacon een nieuw Mix2Vial-hulpmiddel. 	
14	<p>De inhoud van twee injectieflacons kan in één spuit worden gezogen. OPMERKING: wanneer u lucht in een tweede injectieflacon VEYVONDI drukt om in een spuit samen te voegen, dient u de injectieflacon en de daaraan verbonden spuit zodanig te richten dat de injectieflacon zich bovenaan bevindt.</p>	

Instructies voor toedienen

Inspecteer de voorbereide oplossing in de spuit vóór toediening op deeltjes en verkleuring (de oplossing moet helder, kleurloos en vrij van deeltjes zijn). Soms blijven er enkele vlokken of deeltjes achter in de **injectieflacon van het product na reconstitutie**. Het filter dat in het Mix2Vial-hulpmiddel opgenomen is, zorgt ervoor dat deze deeltjes volledig worden verwijderd. De filtering is niet van invloed op de dosisberekening. **De oplossing in de spuit** mag niet worden gebruikt indien deze na filtering troebel is of vlokken of deeltjes bevat.

1. Bevestig de infuusnaald aan een spuit met VEYVONDI-oplossing. Met het oog op comfort wordt de voorkeur gegeven aan een infuusset met vleugels (vlindernaald). Houd de naald rechtop en verwijder eventuele luchtbelletjes door met uw vinger zachtjes tegen de zijkant van de spuit te tikken en langzaam en voorzichtig lucht uit de spuit en naald te drukken.
2. Breng een tourniquet aan en maak de infusieplaats gereed door met een steriel alcoholdoekje (of een andere geschikte steriele oplossing zoals aangedragen door uw arts of hemofiliebehandelcentrum) goed over de huid te wrijven.
3. Steek de naald in de ader en verwijder het tourniquet. Laat VEYVONDI langzaam inlopen. De infusiesnelheid mag niet hoger dan 4 ml per minuut zijn. Koppel de lege spuit los. Indien voor uw dosis meerdere spuiten nodig zijn, moet u de extra spuiten VEYVONDI een voor een bevestigen en toedienen.

Opmerking:

Verwijder de vlindernaald niet voordat de inhoud van alle spuiten is toegediend, en zorg ervoor dat u de aan de spuit verbonden luerpoort niet aanraakt.

Indien recombinante factor VIII voorgeschreven is, dient u recombinante factor VIII toe te dienen binnen 10 minuten nadat de infusie van VEYVONDI voltooid is.

4. Verwijder de naald uit de ader en druk met een steriel gaasje enkele minuten op de infusieplaats.

In het geval dat grotere hoeveelheden VEYVONDI toegediend moeten worden, is het mogelijk twee flacons VEYVONDI samen te voegen. De inhoud van elk gereconstitueerd VEYVONDI-product kan in één spuit worden gezogen. In dat geval mag de aanvankelijk gereconstitueerde oplossing van VEYVONDI niet verder worden verdund.

De oplossing moet langzaam intraveneus worden toegediend (zie rubriek 4.2) met een snelheid van maximaal 4 ml per minuut.

Plaats de dop niet terug op de naald. Doe de naald, de spuit en de lege injectieflacon(s) van de VEYVONDI en het oplosmiddel in een naaldencontainer met wanden van hard materiaal, zodat ze op de juiste manier kunnen worden afgevoerd. Doe deze benodigdheden niet bij het gewone afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Wenen
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN
FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
OOSTENRIJK

Baxter AG
Industriestraße 67
1221 Wenen
OOSTENRIJK

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (650 IE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VEYVONDI 650 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
vonicog alfa (recombinant menselijk von-Willebrand-factor)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na reconstitutie met 5 ml water voor injecties bevat 1 injectieflacon 650 IE vonicog alfa, ongeveer 130 IE/ml.
Specifieke activiteit: ongeveer 110 IE vWF:RCo/mg eiwit

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumcitraat, glycine, trehalosedihydraat, mannitol, polysorbaat 80 en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met oplosmiddel (5 ml), 1 Mix2Vial-hulpmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Meteen of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1298/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

VEYVONDI 650 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (1300 IE)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VEYVONDI 1300 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
vonicog alfa (recombinant menselijk von-Willebrand-factor)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na reconstitutie met 10 ml water voor injecties bevat 1 injectieflacon 1300 IE vonicog alfa, ongeveer 130 IE/ml.
Specifieke activiteit: ongeveer 110 IE vWF:RCo/mg eiwit

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumcitraat, glycine, trehalosedihydraat, mannitol, polysorbaat 80 en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met oplosmiddel (10 ml), 1 Mix2Vial-hulpmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Meteen of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1298/002

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

VEYVONDI 1300 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

VEYVONDI 650 IE poeder
vonicoq alfa
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

VEYVONDI 1300 IE poeder
Vonicog alfa
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (5 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor VEYVONDI
Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (10 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor VEYVONDI
Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

VEYVONDI 650 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie VEYVONDI 1300 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie vonico g alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is VEYVONDI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is VEYVONDI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

VEYVONDI bevat de werkzame stof vonico g alfa, een recombinant menselijk von-Willebrand-factor (rVWF). Het middel gedraagt zich op dezelfde wijze als natuurlijke menselijk von-Willebrand-factor (vWF) in het lichaam. Von-Willebrand-factor is het dragermolecuul voor stollingsfactor VIII en speelt een rol bij de bloedstolling doordat het ervoor zorgt dat bloedplaatjes aan wonden blijven kleven en op die manier een bloedstolsel helpt te vormen. Een tekort aan von-Willebrand-factor versterkt de bloedingsneiging.

VEYVONDI wordt gebruikt om bloedingen te behandelen en te stoppen/controleren en om bloedingen bij chirurgische ingrepen te voorkomen bij volwassen patiënten (18 jaar en ouder) met de ziekte van von Willebrand. Het wordt gebruikt wanneer behandeling met een ander geneesmiddel, desmopressine, niet doeltreffend is of niet mogelijk is.

De ziekte van von Willebrand is een aangeboren bloedingsstoornis die wordt veroorzaakt door het ontbreken van of een tekort aan von-Willebrand-factor. Bij patiënten met deze ziekte stolt het bloed niet op de normale manier, wat een langere bloedingstijd tot gevolg heeft. Door toediening van von-Willebrand-factor (vWF) kan het tekort aan von-Willebrand-factor worden verholpen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor muizen- of hamstereiwitten.

Neem bij twijfel hierover contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Er is een kans dat zich bij u een overgevoeligheidsreactie (een ernstige, plotselinge allergische reactie) op VEYVONDI voordoet. Uw arts moet u informeren over de vroege tekenen van ernstige allergische reacties, zoals verhoogde hartfrequentie, huiduitslag, galbulten, kwaddels (lichte verhevenheden van de huid), jeuk over het gehele lichaam, zwelling van lippen en tong, moeilijk ademen, piepende ademhaling (wheezing), beklemd gevoel in de borst, snelle hartslag, verstopte neus, rode ogen, algemeen gevoel van onwelbevinden en duizeligheid. Dit kunnen vroege symptomen van een overgevoeligheidsreactie zijn. **Wanneer u een van deze symptomen opmerkt, moet u meteen stoppen met de infusie en contact opnemen met uw arts. Bij ernstige symptomen, waaronder moeite met ademen en duizeligheid, is spoedbehandeling nodig.**

Patiënten die remmers ontwikkelen

Bij sommige patiënten die de behandeling krijgen, kunnen zich remmers (antistoffen) tegen de von-Willebrand-factor vormen. Deze remmers kunnen ervoor zorgen dat de behandeling niet meer goed werkt, met name als ze in grote hoeveelheden voorkomen. Er zal nauwlettend in de gaten worden gehouden of u dergelijke remmers heeft ontwikkeld.

- Als uw bloeding niet kan worden gestopt met VEYVONDI, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Als de von-Willebrand-factor of stollingsfactor VIII in uw plasma met VEYVONDI niet het verwachte niveau bereikt op basis van de onderzoeksresultaten die door uw arts worden gevolgd, of als bloedingen niet voldoende worden gestopt, kan het zijn dat antistoffen tegen von-Willebrand-factor of factor VIII aanwezig zijn. Uw arts zal dit controleren. Mogelijk heeft u een hogere dosis VEYVONDI nodig, een hogere dosis van factor VIII, of zelfs een ander geneesmiddel voor het stoppen van bloedingen. U mag de totale dosis VEYVONDI niet verhogen om uw bloeding te stoppen zonder dat u dit met uw arts besproken heeft.

Als u eerder bent behandeld met uit plasma bereide von-Willebrand-factorconcentraten, heeft u mogelijk een verminderde reactie op VEYVONDI als gevolg van reeds aanwezige antistoffen. Aan de hand van uw laboratoriumresultaten kan uw arts besluiten om de dosis aan te passen.

Trombo-embolie en embolie

Indien er bekende klinisch of door laboratorium vastgestelde risicofactoren voor u gelden, bestaat er kans op trombotische voorvallen. Daarom zal uw arts u controleren op vroege tekenen van trombose. FVIII-producten kunnen variërende hoeveelheden von-Willebrand-factor bevatten. Om die reden dient het eventueel in combinatie met VEYVONDI toe te dienen FVIII-product een zuiver FVIII-product te zijn.

Als u eerder problemen heeft gehad met bloedproppen of afsluiting van bloedvaten (trombo-embolische complicaties), moet u dit meteen aan uw arts doorgeven.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van VEYVONDI bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is niet goedgekeurd.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast VEYVONDI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat VEYVONDI invloed heeft op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen.

VEYVONDI bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 5,2 mg natrium per injectieflacon met 650 IE of 10,4 mg natrium per injectieflacon met 1300 IE. Dit komt overeen met 2,2% van de geadviseerde maximale dagelijkse inname van 2 g natrium via de voeding voor een volwassene, uitgaand van een lichaamsgewicht van 70 kg en een dosis van 80 IE/kg lichaamsgewicht.

Hiermee moet rekening worden gehouden als u een natriumarm dieet volgt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw behandeling met VEYVONDI staat onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de zorg voor patiënten met de ziekte van von Willebrand.

Uw arts berekent uw dosis VEYVONDI (in internationale eenheden of IE). De dosis is afhankelijk van:

- lichaamsgewicht;
- de plaats van de bloeding;
- de ernst van de bloeding;
- uw klinische toestand;
- de chirurgische ingreep die nodig is;
- de activiteitsniveaus van von-Willebrand-factor in uw bloed na de chirurgische ingreep;
- de ernst van uw aandoening.

Uw arts zal mogelijk uw bloed onderzoeken om te controleren of uw spiegels (waarden) van von-Willebrand-factor voldoende zijn. Dit is met name van belang als u een grote operatie moet ondergaan.

Behandeling van bloedingen

Uw arts berekent welke dosis voor u het geschiktst is, hoe vaak u VEYVONDI toegediend moet krijgen en hoe lang.

Voor kleine bloedingen (bijvoorbeeld neusbloedingen, bloedingen in de mond en hevig menstrueel bloedverlies (menorrhagie)) is elke dosis normaliter 40 tot 50 IE/kg en voor hevige bloedingen (ernstige of aanhoudende neusbloedingen, hevig menstrueel bloedverlies, maagbloeding, trauma van het centrale zenuwstelsel, bloeding in de gewrichtsholte (hemartrose) of bloeding door letsel) is elke dosis 50 tot 80 IE/kg. Opvolgende doses (als dit klinisch noodzakelijk is) zijn 40 tot 50 IE/kg elke 8 tot 24 uur voor kleine bloedingen zolang als klinisch noodzakelijk wordt geacht en voor grote bloedingen 40 tot 60 IE/kg gedurende ongeveer 2-3 dagen.

Heeft u het gevoel dat VEYVONDI niet goed genoeg werkt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal tests uitvoeren om te controleren of uw spiegels van von-Willebrand-factor voldoende zijn. Als u VEYVONDI thuis gebruikt, zal uw arts ervoor zorgen dat u leert hoe u het middel via een infuus moet toedienen en hoeveel u moet gebruiken.

Voorkoming (preventie) van bloedingen bij geplande ingrepen:

Met het oog op voorkoming van een overmatige bloeding zal uw arts de FVIII:C-spiegels binnen 3 uur vóór een operatie beoordelen. Als uw factor VIII-spiegel niet toereikend is kan uw arts u 12-24 uur voordat met de operatie wordt begonnen een dosis van 40-60 IE/kg VEYVONDI toedienen (preoperatieve dosis) om de factor VIII-spiegels naar het beoogde niveau te verhogen (0,4 IE/ml bij een kleine operatie en ten minste 0,8 IE/ml bij een grote operatie). Binnen 1 uur voordat de operatie begint, krijgt u een dosis VEYVONDI op basis van de spiegels die vastgesteld zijn 3 uur vóór de operatie. De dosis is afhankelijk van de spiegels van von-Willebrand-factor en stollingsfactor VIII van de patiënt, en het type en de ernst van de verwachte bloeding.

Hoe wordt dit middel toegediend?

VEYVONDI wordt gewoonlijk in een ader toegediend (intraveneuze toediening) door de arts of verpleegkundige. Aan het einde van deze bijsluiters vindt u gedetailleerde instructies voor reconstitutie en toediening.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van VEYVONDI bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is niet goedgekeurd.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts. Als u meer VEYVONDI heeft toegediend dan aangeraden, dient u zo snel mogelijk contact op te nemen met uw arts. Indien u per ongeluk een te hoge dosis toedient, is er een kans op de vorming van bloedstolsels (trombose).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Dien geen dubbele dosis toe om een vergeten dosis in te halen.
- Dien een volgende infusie toe volgens schema en handel verder zoals uw arts u dat heeft verteld.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop het gebruik van VEYVONDI niet zonder dat u dit eerst met uw arts besproken heeft. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U kunt een ernstige allergische reactie op VEYVONDI krijgen.

U moet **met de infusie stoppen** en **onmiddellijk contact opnemen met uw arts** als u een van de volgende vroege symptomen van ernstige allergische reacties krijgt:

- huiduitslag of galbulten, jeuk over het hele lichaam,
- keelbeklemming, pijn op de borst of beklemming in de borst,
- moeilijk ademen, licht gevoel in het hoofd, verhoogde hartfrequentie,
- duizeligheid, misselijkheid of flauwvallen.

Bijwerkingen die zijn gemeld bij VEYVONDI die vaak kunnen voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers) zijn: misselijkheid, braken, een tintelend of branderig gevoel op de plaats van infusie, borstongemak, duizeligheid, draaiduizeligheid met stoornis in het evenwicht (vertigo),

bloedstolsels, opvliegers, jeuk, hoge bloeddruk, spiertrekkingen, ongewone smaakgevoelens en verhoogde hartfrequentie.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30 °C.
- Niet in de vriezer bewaren.
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Het gereconstitueerde product binnen 3 uur gebruiken om risico op microbiële besmetting te voorkomen. Het product bevat namelijk geen conserveermiddelen.
- Dit product is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Voer ongebruikte oplossing op gepaste wijze af.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof is vonicog alfa (recombinant menselijk von-Willebrand-factor):

VEYVONDI 650 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 650 Internationale Eenheden (IE) vonicog alfa.

Na reconstitutie met 5 ml van het verstrekte oplosmiddel bevat VEYVONDI ongeveer 130 IE/ml vonicog alfa.

VEYVONDI 1300 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 1300 Internationale Eenheden (IE) vonicog alfa.

Na reconstitutie met 10 ml van het verstrekte oplosmiddel bevat VEYVONDI 130 IE/ml vonicog alfa.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Natriumcitraat, glycine, trehalosedihydraat, mannitol, polysorbaat 80 en water voor injecties.
- Zie rubriek 2 “VEYVONDI bevat natrium”.

Hoe ziet VEYVONDI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

VEYVONDI is een wit tot gebroken wit poeder. Na reconstitutie, wanneer de oplossing in de spuit wordt opgetrokken, ziet de oplossing er helder en kleurloos uit en is deze vrij van vlokken of andere vreemde deeltjes.

Elke verpakking van VEYVONDI 650 IE bevat:

- poeder in een glazen injectieflacon met rubberen stop
- 5 ml oplosmiddel in een injectieflacon met rubberen stop

- één hulpmiddel voor reconstitutie (Mix2Vial)

Elke verpakking van VEYVONDI 1300 IE bevat:

- poeder in een injectieflacon (type I-glas) met butylrubberen stop
- 10 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I-glas) met rubberen stop (bromobutyl)
- één hulpmiddel voor reconstitutie (Mix2Vial)

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Wenen
Oostenrijk
Tel.: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Fabrikant

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

Baxter AG
Industriestraße 67
1221 Wenen
Oostenrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Instructies voor bereiding en toediening

Algemene instructies

Controleer de uiterste gebruiksdatum en zorg ervoor dat het VEYVONDI-poeder en water voor injecties (oplosmiddel) vóór de voorbereiding op kamertemperatuur zijn. Gebruik VEYVONDI niet meer na de uiterste gebruiksdatum die staat vermeld op de etiketten en de doos.

Pas een antiseptische techniek toe (schone omstandigheden met weinig bacteriën) en gebruik tijdens de reconstitutie een vlak werkvlak. Was uw handen en doe schone onderzoekshandschoenen aan (het gebruik van handschoenen is optioneel).

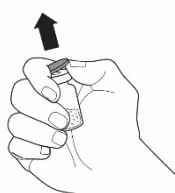

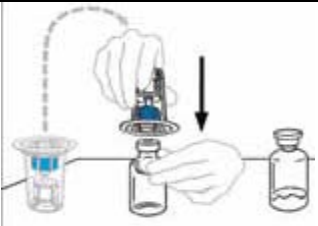
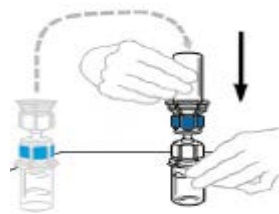

Gebruik het gereconstitueerde product (na het mengen van het poeder met het meegeleverde water) zo snel mogelijk en binnen 3 uur. U kunt het gereconstitueerde product maximaal 3 uur op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) bewaren. Het gereconstitueerde product mag niet in de koelkast worden bewaard. Na 3 uur moet u het weggoien.

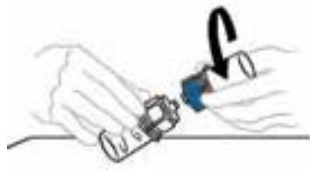
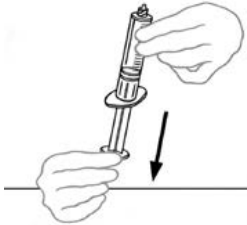

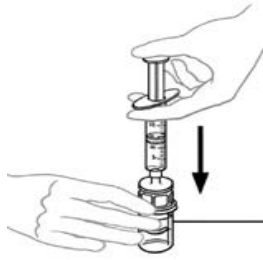
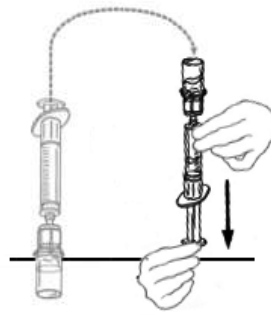
Controleer of de injectieflacons met VEYVONDI-poeder en gesteriliseerd water voor injecties (oplosmiddel) vóór de voorbereiding op kamertemperatuur zijn.


Gebruik voor dit product plastic spuiten, aangezien eiwit in het product vaak blijft kleven aan het oppervlak van glazen spuiten.

Meng VEYVONDI niet met andere geneesmiddelen behalve met recombinant factor VIII.

Instructie voor reconstitutie

	Stappen	Afbeelding
1	Verwijder de doppen van de injectieflacons met het VEYVONDI-poeder en oplosmiddel, zodat het midden van de rubber stoppen zichtbaar is.	
2	Desinfecteer elke stop met een afzonderlijk steriel alcoholdoekje (of een andere geschikte steriele oplossing zoals aangedragen door uw arts of hemofiliebehandelcentrum) door gedurende enkele seconden over de stop te wrijven. Laat de rubber stoppen drogen. Plaats de injectieflacons op een vlakke ondergrond.	
3	Open de verpakking van het Mix2Vial-hulpmiddel door de folie helemaal los te maken, zonder de binnenzijde van de verpakking aan te raken. Neem het Mix2Vial-hulpmiddel niet uit de verpakking.	n.v.t.
4	Draai de verpakking met het Mix2Vial-hulpmiddel ondersteboven en plaats deze op de bovenzijde van de injectieflacon met het oplosmiddel. Plaats de blauwe plastic spike van het hulpmiddel stevig in het midden van de stop van de injectieflacon met het oplosmiddel door deze recht omlaag te duwen. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van het Mix2Vial-hulpmiddel. Raak de doorzichtige plastic spike niet aan. De injectieflacon met het oplosmiddel, waaraan het Mix2Vial-hulpmiddel nu verbonden is, is gereed om te worden verbonden aan de injectieflacon met VEYVONDI.	
5	Om de injectieflacon met het oplosmiddel aan de injectieflacon met VEYVONDI te verbinden draait u de injectieflacon met het oplosmiddel om en plaatst u deze boven op de injectieflacon met VEYVONDI-poeder. Plaats de doorzichtige plastic spike volledig in de stop van de injectieflacon met VEYVONDI door deze stevig recht omlaag te duwen. Dit dient meteen te worden gedaan, zodat de vloeistof vrij van ziektekiemen blijft. Door het vacuüm zal het oplosmiddel in de injectieflacon met VEYVONDI lopen. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Gebruik het product niet indien het vacuüm verbroken is en het oplosmiddel niet in de injectieflacon met VEYVONDI loopt.	
6	Zwenk de verbonden injectieflacons voorzichtig ononderbroken heen en weer of laat het gereconstitueerde product 5 minuten staan en zwenk dan voorzichtig heen en weer om er zeker van te zijn dat het poeder volledig opgelost is. Niet schudden. Schudden heeft een nadelige invloed op het product. Na reconstitutie niet in de koelkast bewaren.	

7	<p>Koppel de twee zijden van het Mix2Vial-hulpmiddel van elkaar los door met één hand de doorzichtige plastic zijde van het Mix2Vial-hulpmiddel, verbonden aan de injectieflacon met VEYVONDI, vast te houden en met de andere hand de blauwe plastic zijde van het Mix2Vial-hulpmiddel, verbonden aan de injectieflacon met het oplosmiddel. Draai de blauwe plastic zijde tegen de wijzers van de klok in en trek de twee injectieflacons voorzichtig uit elkaar. Zorg ervoor dat u het uiteinde van de plastic connector, verbonden aan de injectieflacon met het opgeloste product (VEYVONDI), niet aanraakt. Plaats de injectieflacon met VEYVONDI op een vlak werkvlak. Voer de lege injectieflacon af.</p>	
8	<p>Zuig lucht op in de lege, steriele plastic wegwerpspuit door de zuiger terug te trekken. De hoeveelheid lucht dient gelijk te zijn aan de hoeveelheid gereconstitueerde VEYVONDI die u uit de injectieflacon wilt halen.</p>	
9	<p>Laat de injectieflacon met daarin het bereide product op het vlakke werkvlak staan, verbind de spuit aan de doorzichtige plastic connector en draai de spuit met de wijzers van de klok mee.</p>	
10	<p>Houd de injectieflacon met één hand vast en druk met de andere hand alle lucht uit de spuit in de injectieflacon.</p>	
11	<p>Draai de verbonden spuit en injectieflacon met VEYVONDI om, zodat de injectieflacon zich bovenaan bevindt. Houd de zuiger van de spuit ingedrukt. Trek de VEYVONDI in de spuit op door de zuiger langzaam terug te trekken.</p>	

12	<p>Laat de oplossing niet heen en weer lopen tussen de spuit en de injectieflacon. Dit kan het geneesmiddel aantasten. Wanneer met de infusie kan worden begonnen, koppelt u de spuit los door deze tegen de wijzers van de klok in te draaien. Inspecteer de spuit visueel op deeltjes; de oplossing dient helder en kleurloos te zijn. Indien er deeltjes of vlokken zichtbaar zijn, mag u de oplossing niet gebruiken en moet u uw arts waarschuwen.</p>	
13	<p>Indien u voor uw dosis meer dan één injectieflacon VEYVONDI nodig heeft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laat de spuit aan de injectieflacon zitten totdat een extra injectieflacon is voorbereid. • Doorloop de reconstituestappen hierboven (2 t/m 8) om de extra injectieflacon VEYVONDI voor te bereiden. Gebruik voor elke flacon een nieuw Mix2Vial-hulpmiddel. 	
14	<p>De inhoud van twee injectieflacons kan in één spuit worden gezogen. OPMERKING: wanneer u lucht in een tweede injectieflacon VEYVONDI drukt om in een spuit samen te voegen, moet u de injectieflacon en de daaraan verbonden spuit zodanig plaatsen dat de injectieflacon zich bovenaan bevindt.</p>	

Instructies voor toediening

Inspecteer de voorbereide oplossing in de spuit vóór toediening op deeltjes en verkleuring (de oplossing moet helder, kleurloos en vrij van deeltjes zijn). Soms blijven er enkele vlokken of deeltjes achter in de **injectieflacon van het product na reconstitutie**. Het filter dat in het Mix2Vial-hulpmiddel opgenomen is, zorgt ervoor dat deze deeltjes volledig worden verwijderd. De filtering is niet van invloed op de dosisberekening. **De oplossing in de spuit** mag niet worden gebruikt indien deze na filtering troebel is of vlokken of deeltjes bevat.

1. Bevestig de infuusnaald aan een spuit met VEYVONDI-oplossing. Met het oog op comfort wordt de voorkeur gegeven aan een infuusset met vleugels (vlindernaald). Houd de naald rechtop en verwijder eventuele luchtbelletjes door met uw vinger zachtjes tegen de zijkant van de spuit te tikken en langzaam en voorzichtig lucht uit de spuit en naald te drukken.
2. Breng een tourniquet aan en maak de infusieplaats gereed door met een steriel alcoholdoekje (of een andere geschikte steriele oplossing zoals aangedragen door uw arts of hemofiliebehandelcentrum) goed over de huid te wrijven.
3. Steek de naald in de ader en verwijder de tourniquet. Laat VEYVONDI langzaam inlopen. De infusiesnelheid mag niet hoger dan 4 ml per minuut zijn. Koppel de lege spuit los. Indien voor uw dosis meerdere spuiten nodig zijn, moet u de extra spuiten met VEYVONDI een voor een bevestigen en toedienen.

Opmerking:

Verwijder de vlindernaald niet voordat de inhoud van alle spuiten is toegediend en zorg ervoor dat u de aan de spuit verbonden luerpoort niet aanraakt.

Indien recombinante factor VIII voorgeschreven is, dient u recombinante factor VIII toe te dienen binnen 10 minuten nadat de infusie van VEYVONDI voltooid is.

4. Verwijder de naald uit de ader en druk met een steriel gaasje enkele minuten op de infusieplaats.

In het geval dat grotere hoeveelheden VEYVONDI toegediend moeten worden, is het mogelijk twee flacons VEYVONDI samen te voegen. De inhoud van elk gereconstitueerd VEYVONDI-product kan in één spuit worden gezogen. In dat geval mag de aanvankelijk gereconstitueerde oplossing van VEYVONDI niet verder worden verdund.

Plaats de dop niet terug op de naald. Doe de naald, de spuit en de lege injectieflacon(s) van de VEYVONDI en het oplosmiddel in een naaldencontainer met wanden van hard materiaal, zodat ze op de juiste manier kunnen worden afgevoerd. Doe deze benodigdheden niet bij het gewone afval.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Behandeling van bloedingen (behandeling op aanvraag)

De dosering en frequentie dienen individueel te worden vastgesteld op basis van het klinisch oordeel, waarbij rekening dient te worden gehouden met de ernst en plaats van de bloeding, de medische voorgeschiedenis van de patiënt, monitoring van passende klinische maatstaven en laboratoriummaatstaven (zowel vWF:RCo- als FVIII:C-spiegels).

Begin van de behandeling:

VEYVONDI dient te worden toegediend in combinatie met recombinant factor VIII indien de FVIII:C-spiegels < 40% of niet bekend zijn, om bloedingen te stelpen. De dosis rFVIII dient te worden berekend aan de hand van het verschil tussen de FVIII:C-plasmaspiegel van de patiënt bij het begin van de behandeling en de gewenste piekspiegel van FVIII:C om te komen tot een geschikte FVIII:C-plasmaspiegel, gebaseerd op het bij benadering gemiddelde herstel van 0,02 (IE/ml)/(IE/kg). De volledige dosis VEYVONDI dient te worden toegediend, binnen 10 minuten gevolgd door rFVIII.

Dosis berekenen:

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

Volgende infusies:

Dien een volgende dosis van 40 IE tot 60 IE/kg VEYVONDI toe, herhaald om de 8 tot 24 uur volgens de dosisbereiken in Tabel 1, zolang als klinisch vereist. Bij ernstige bloedingen dienen dalspiegels van vWF:RCo groter dan 50% in stand te worden gehouden zo lang als dit noodzakelijk wordt geacht.

Hemorragie	Aanvangsdosis^a (IE vWF:RCo/kg lichaamsgewicht)	Volgende dosis
Licht (bijv. bloedneus, bloeding in de mondholte, menorrhagie)	40 tot 50 IE/kg	40 tot 50 IE/kg om de 8 tot 24 uur (of zolang als klinisch nodig geacht)
Ernstig^b (bijv. ernstige of refractaire bloedneus, menorrhagie, maag-darmstelselbloeding, letsel van het centrale zenuwstelsel, hemartrose of traumatische bloeding)	50 tot 80 IE/kg	40 tot 60 IE/kg om de 8 tot 24 uur gedurende circa 2-3 dagen (of zo lang als klinisch nodig geacht)

^aIndien rFVIII wordt toegediend, zie bijsluiter van rFVIII voor instructies over reconstitutie en toediening.

^bEen bloeding kan als ernstig worden beschouwd indien een transfusie van rode bloedcellen hetzij vereist, hetzij mogelijk geïndiceerd is of indien zich een bloeding voordoet op een kritieke anatomische plaats (bijv. intracraniale of gastro-intestinale bloeding).

Preventie van bloeding/hemorragie en behandeling in het geval van electieve chirurgie:

Beoordeel vóór aanvang van een chirurgische ingreep de FVIII:C-spiegels. De aanbevolen minimale beoogde spiegels zijn 0,4 IE/ml bij een kleine chirurgische ingreep en mondchirurgie en 0,8 IE/ml bij een grote chirurgische ingreep.

Om preoperatieve endogene FVIII-spiegels te garanderen van ten minste 0,4 IE/ml bij een kleine chirurgische ingreep en mondchirurgie en 0,8 IE/ml bij een grote chirurgische ingreep kan 12-24 uur vóór aanvang van electieve chirurgie een dosis van 40-60 IE/kg VEYVONDI (preoperatieve dosis) worden toegediend. Binnen 1 uur voordat de ingreep begint, moeten patiënten een dosis VEYVONDI

krijgen op basis van de spiegels die vastgesteld zijn 3 uur vóór de ingreep. De dosis is afhankelijk van de vWF- en FVIII-spiegels van de patiënt, en het type en de ernst van de bloeding.

Indien de FVIII:C-spiegels zich niet op het aanbevolen beoogde niveau bevinden, dient enkel een dosis VEYVONDI te worden toegediend binnen 1 uur vóór de ingreep. Indien de FVIII:C-spiegels zich niet op het aanbevolen beoogde niveau bevinden, dient rFVIII te worden toegediend in combinatie met vonicog alfa om de vWF:RCo- en FVIII:C-spiegel te verhogen. Zie **Tabel 2** voor de aanbevolen beoogde FVIII:C-spiegels.

Tabel 2
Aanbevolen beoogde piekplasmaspiegels van vWF:RCo en FVIII:C die voorafgaand aan de ingreep moeten worden bereikt ter preventie van een overmatige bloeding tijdens en na een ingreep

Type ingreep	Beoogde vWF:RCo piekplasmaspiegel	Beoogde FVIII:C-piekplasmaspiegel ^a	Berekening van de dosis rVWF (toe dienen binnen 1 uur vóór een ingreep) (vereiste IE vWF:RCo)
Klein	0,5-0,6 IE/ml	0,4-0,5 IE/ml	$\Delta^b \text{vWF:RCo} \times \text{lichaamsgewicht (kg)} / \text{IR}^c$
Groot	1 IE/ml	0,80-1 IE/ml	$\Delta^b \text{vWF:RCo} \times \text{lichaamsgewicht (kg)} / \text{IR}^c$

^a Om de aanbevolen beoogde VIII:C- piekplasmaspiegel te bereiken kan aanvullend rFVIII vereist zijn.

Doseringsrichtlijnen dienen te worden gebaseerd op de IR.

^b Δ = beoogde vWF:RCo-piekplasmaspiegel – vWF:RCo-plasmaspiegel bij baseline

^c IR = incrementele recovery zoals gemeten bij de patiënt. Indien de IR niet beschikbaar is, dient te worden uitgegaan van een IR van 0,02 IE/ml per IE/kg.

Tijdens en na de ingreep

Na aanvang van de chirurgische ingreep dienen de vWF:RCo- en FVIII:C-plasmaspiegels te worden gemonitord en dient het intra- en postoperatieve vervangingsschema individueel te worden vastgesteld op basis van de farmacokinetische resultaten, de ernst en duur van het hemostaseprobleem en de zorgstandaard van de instelling. In het algemeen dient de doseringsfrequentie voor postoperatieve vervanging van VEYVONDI te liggen tussen tweemaal daags en om de 48 uur. Zie Tabel 3 voor behandelingsaanbevelingen voor daaropvolgende onderhoudsdoses.

Tabel 3
Aanbevolen beoogde dalwaarden van vWF:RCo- en FVIII:C in plasma en minimale duur van behandeling voor volgende onderhoudsdoses ter preventie van een overmatige bloeding na een ingreep

Type ingreep	vWF:RCo Beoogde dalwaarde in plasma		FVIII:C Beoogde dalwaarde in plasma		Minimale duur van de behandeling	Doseringsfrequentie
	Tot maximaal 72 uur na de ingreep	Na 72 uur na de ingreep	Tot maximaal 72 uur na de ingreep	Na 72 uur na de ingreep		
Klein	$\geq 0,30$ IE/ml	-	$> 0,40$ IE/ml	-	48 uur	Om de 12-24 uur/om de dag
Groot	$> 0,50$ IE/ml	$> 0,30$ IE/ml	$> 0,50$ IE/ml	$> 0,40$ IE/ml	72 uur	Om de 12-24 uur/om de dag

Naam en partijnummer van het geneesmiddel

Het wordt ten zeerste aanbevolen altijd wanneer een patiënt een dosis VEYVONDI krijgt, de naam en het partijnummer van het product te noteren om de koppeling tussen de patiënt en de partij van het geneesmiddel bij te houden.