

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

VEYVONDI 650 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
VEYVONDI 1300 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

VEYVONDI 650 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 650 internasjonale enheter (IE) vonikog alfa. Etter rekonstituering med 5 ml oppløsningsvæske som følger med, inneholder VEYVONDI ca. 130 IE/ml vonikog alfa.

VEYVONDI 1300 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 1300 internasjonale enheter (IE) vonikog alfa. Etter rekonstituering med 10 ml oppløsningsvæske som følger med, inneholder VEYVONDI ca. 130 IE/ml vonikog alfa.

Den spesifikke aktiviteten til VEYVONDI er ca. 110 IE VWF:RCo/mg protein.
Potensen til VWF (IE) blir målt ved bruk av Den europeiske farmakopés ristocetin-kofaktoraktivitetsanalyse (VWF: RCo). Ristocetin-kofaktoraktiviteten til rekombinant human von Willebrand-faktor ble fastslått mot den internasjonale standarden for von Willebrand-faktorkonsentrat (WHO).

Vonikog alfa er en rensset rekombinant human von Willebrand-faktor (rVWF). Det fremstilles med rekombinant DNA teknologi (rDNA) i ovariecellelinjer fra kinesisk hamster (CHO) uten tilsetning av eksogent protein av human eller animalsk opprinnelse i cellekulturprosessen, rensingen, eller den endelige formuleringen.

Produktet inneholder bare spormengder av human rekombinant koagulasjonsfaktor VIII ($\leq 0,01$ IE FVIII / IE VWF: RCo) som fastslått ved hjelp av Den europeiske farmakopés kromogene analyse for faktor VIII (FVIII).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er et hvitt til gulhvitt lyofilisert pulver
Oppløsningsvæsken er en klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

VEYVONDI er indisert til voksne pasienter (18 år og eldre) med von Willebrands sykdom (VWD) når behandling med desmopressin (DDAVP) alene ikke er tilstrekkelig eller ikke er indisert for

- behandling av blødning og kirurgisk blødning
- forebygging av kirurgisk blødning.

VEYVONDI skal ikke brukes til behandling av hemofili A.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling av von Willebrands sykdom (VWD) bør overvåkes av lege med erfaring innen behandling av hemostaseforstyrrelser.

Dosering

Dosering og administreringsfrekvens må tilpasses individuelt basert på klinisk vurdering og pasientens vekt, på typen og alvorlighetsgraden av blødningsepisodene/det kirurgiske inngrepet samt på overvåking av egnede kliniske og laboratoriemessige tiltak. Dose basert på kroppsvekt kan kreve justering hos undervektige eller overvektige pasienter.

Generelt øker 1 IE/kg (VWF:RCo/VEYVONDI/vonikog alfa) VWF:RCo i plasma med 0,02 IE/ml (2 %).

Hemostase kan ikke sikres før faktor VIII-koagulantaktiviteten (FVIII:C) er minst 0,4 IE/ml (≥ 40 % av normal aktivitet). Avhengig av pasientens baseline FVIII:C-nivåer vil en enkelt infusjon av rVWF hos de fleste pasienter føre til en økning over 40 % i endogen FVIII:C-aktivitet innen 6 timer og føre til at dette nivået opprettholdes i opptil 72 timer etter infusjon. Dose og behandlingsvarighet avhenger av pasientens kliniske tilstand, type blødning og blødningens alvorlighetsgrad, samt nivået av både VWF:RCo og FVIII:C. Hvis pasientens baseline FVIII:C-nivå i plasma er < 40 % eller ukjent, og i alle situasjoner der en rask korrigerende av hemostase må oppnås, slik som behandling av akutt blødning, alvorlig traume eller nødkirurgi, må det administreres et rekombinant faktor VIII-preparat med den første injeksjonen av VEYVONDI for å oppnå et hemostatisk nivå av FVIII:C i plasma.

Hvis en umiddelbar økning av FVIII:C ikke er nødvendig, eller baselinenivået av FVIII:C er tilstrekkelig for å sikre hemostase, kan legen utelate samtidig administrering av rFVIII ved den første infusjonen med VEYVONDI.

Ved større blødningsepisoder eller større kirurgiske inngrep som krever gjentatte, hyppige infusjoner, anbefales overvåking av FVIII:C-nivået for å avgjøre om rFVIII er nødvendig for å unngå for høy stigning i FVIII:C.

Behandling av blødningsepisoder (behandling etter behov)

Behandlingsstart:

Den første dosen av VEYVONDI skal være på 40 til 80 IE/kg kroppsvekt. Erstatningsnivå av VWF:RCo $> 0,6$ IE/ml (60 %) og FVIII:C $> 0,4$ IE/ml (40 %) bør oppnås. Retningslinjer for dosering for behandling av mindre og større blødninger er gitt i tabell 1.

VEYVONDI bør administreres med rekombinant faktor VIII hvis nivået av FVIII:C er < 40 %, eller er ukjent, for å kontrollere blødning. rFVIII-dosen skal beregnes ut fra differansen mellom pasientens baselinenivå av FVIII:C i plasma og ønsket toppnivå av FVIII:C for å oppnå et passende nivå av FVIII:C i plasma basert på ca. gjennomsnittlig økning på 0,02 (IE/ml)/(IE/kg). Hele dosen av VEYVONDI skal administreres, fulgt av rFVIII innen 10 minutter.

Beregning av dose:

$$\text{VEYVONDI-dose [IE]} = \text{dose [IE/kg]} \times \text{vekt [kg]}$$

Påfølgende infusjoner:

En påfølgende dose på 40 IE til 60 IE/kg VEYVONDI skal administreres hver 8. til 24. time i henhold til doseringsområdene i tabell 1, eller så lenge som klinisk hensiktsmessig. Ved større blødningsepisoder skal et bunnivå av VWF:RCo på over 50 % opprettholdes så lenge som det anses nødvendig.

Erfaring fra kliniske studier tyder på at når VWF er erstattet, forblir det endogene FVIII-nivået normalt eller nær normalt så lenge VEYVONDI fortsatt administreres.

Tabell 1
Anbefalt dosering for behandling av mindre og større blødninger

Blødning	Første dose ^a (IE VWF:RCo/kg kroppsvekt)	Påfølgende dose
Mindre (f.eks. epistakse, oral blødning, menoragi)	40 til 50 IE/kg	40 til 50 IE/kg hver 8. til 24. time (eller så lenge som det anses klinisk nødvendig)
Større^b (f.eks. alvorlig eller refraktær epistakse, menoragi, gastrointestinal blødning, traume på sentralnervesystem, hemartrose eller traumatisk blødning)	50 til 80 IE/kg	40 til 60 IE/kg hver 8. til 24. time i ca. 2–3 dager (eller så lenge som det anses klinisk nødvendig)

^aHvis rFVIII administreres, se pakningsvedlegget for rFVIII for instruksjoner om rekonstituering og administrering.

^bEn blødning anses som større hvis overføring av røde blodceller er nødvendig eller kan bli indisert, eller hvis blødning oppstår på et kritisk anatomisk sted (f.eks. i kraniet eller i mage-/tarmsystem).

Profylakse av blødning og behandling ved elektiv kirurgi

Før kirurgi:

Hos pasienter med utilstrekkelig nivå av FVIII skal en dose på 40–60 IE/kg VEYVONDI administreres 12–24 timer før det elektive inngrepet påbegynnes (preoperativ dose) for å sikre et preoperativt endogent FVIII-nivå på minst 0,4 IE/ml for mindre og minst 0,8 IE/ml for større inngrep.

For profylakse av sterk blødning ved elektiv kirurgi skal FVIII:C-nivået vurderes innen 3 timer før en kirurgisk prosedyre påbegynnes. Dersom FVIII:C-nivået er på anbefalt målnivå på:

- minst 0,4 IE/mL for mindre og oral kirurgisk inngrep
- minst 0,8 IE/mL for større inngrep, skal en dose med bare VEYVONDI administreres innen 1 time før prosedyren.

Hvis nivået av FVIII:C ikke er ved anbefalt mål, skal rFVIII administreres i tillegg til vonikog alfa for å heve VWF:RCo og FVIII:C innen 1 time før inngrepet. Se **tabell 2** for anbefalt målnivå av FVIII:C. Dosen avhenger av pasientens VWF- og FVIII-nivå, type blødning og den forventede blødningens alvorlighetsgrad.

Tabell 2
Anbefalt høyeste målnivå i plasma for VWF:RCo- og FVIII:C som skal oppnås før kirurgiske inngrep for å hindre større blødninger under og etter kirurgiske inngrep

Type kirurgisk inngrep	VWF:RCo Høyeste målnivå i plasma	FVIII:C Høyeste målnivå i plasma ^a	Beregning av rVWF-dose (skal administreres innen 1 time før inngrepet) (IE VWF:RCo som kreves)
Mindre	0,50–0,60 IE/ml	0,40–0,50 IE/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{kroppsvekt (kg)} / \text{IR}^c$
Større	1 IE/ml	0,80–1 IE/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{kroppsvekt (kg)} / \text{IR}^c$

^a Ytterligere rFVIII kan være nødvendig for å oppnå anbefalte høyeste målnivå av FVIII:C i plasma.

Doseringsveiledning skal gjøres basert på IR.

^b Δ = Høyeste VWF:RCo-målnivå i plasma – baseline VWF:RCo i plasma

^c IR = «Incremental recovery», inkrementell bedring, som målt hos pasienten. Hvis IR ikke er tilgjengelig, antas en IR på 0,02 IE/ml per IE/kg.

Under og etter kirurgiske inngrep:

Etter igangsetting av det kirurgiske inngrepet skal nivået av VWF:RCo- og FVIII:C i plasma overvåkes og intra- og postoperativt substitusjonsregime tilpasses individuelt ut fra PK-resultatene, intensiteten og varigheten av det den hemostatiske utfordringen og institusjonens behandlingsstandard. Generelt skal frekvensen av VEYVONDI-dosering for postoperativ substitusjon være fra to ganger daglig til hver 48. time. Se tabell 3 for behandlingsanbefalinger for påfølgende vedlikeholdsdoser.

Tabell 3

Anbefalt laveste målnivå i plasma for VWF:RCo og FVIII:C og korteste behandlingsvarighet for påfølgende vedlikeholdsdoser for å hindre større blødninger etter kirurgiske inngrep

Type kirurgisk inngrep	VWF:RCo Laveste målnivå i plasma		FVIII:C Laveste målnivå i plasma		Korteste behandlingsvarighet	Doseringsfrekvens
	Inntil 72 timer etter det kirurgiske inngrepet	Etter 72 timer etter det kirurgiske inngrepet	Inntil 72 timer etter det kirurgiske inngrepet	Etter 72 timer etter det kirurgiske inngrepet		
Mindre	≥ 0,30 IE/mL	-	> 0,40 IE/mL -		48 timer	Hver 12.–24. time / annenhver dag
Større	> 0,50 IE/mL	> 0,30 IE/mL	> 0,50 IE/mL	> 0,40 IE/mL	72 timer	Hver 12.–24. time / annenhver dag

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av VEYVONDI hos barn i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

VEYVONDI er til intravenøs bruk. Rekonstituert legemiddel skal undersøkes visuelt før administrering.

Administrasjonshastigheten bør være tilstrekkelig lav til å sikre pasientens komfort, opptil maksimalt 4 ml/min. Observer pasienten for eventuelle umiddelbare reaksjoner. Hvis det inntreffer en reaksjon som kan ha sammenheng med administreringen av preparatet, for eksempel takykardi, skal infusjonshastigheten reduseres eller stoppes, avhengig av pasientens kliniske tilstand. Hvis samtidig administrering av rVWF og rFVIII anses nødvendig, kan de ferdigblandes i en enkelt sprøyte for å oppnå ønsket dose. Innholdet av hvert hetteglass med rVWF og rFVIII kan trekkes opp i en enkelt sprøyte ved hjelp av en separat, ubrukt rekonstitueringsenhet (se pkt. 6.2 for inkompatibiliteter).

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent allergisk reaksjon på muse- eller hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hos pasienter med aktiv blødning anbefales det å administrere et FVIII-preparat sammen med VEYVONDI som førstelinjebehandling og avhengig av FVIII-aktivitetsnivået (se pkt. 4.2).

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og produksjonsnummer for det administrerte legemidlet registreres tydelig.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylakse) kan forekomme. Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner som kan omfatte bl.a. takykardi, tetthet i brystet, pipende pust og/eller akutt åndenød, hypotensjon, generell urtikaria, kløe, rhinokonjunktivitt, angioødem, letargi, kvalme, brekninger, parestesi og uro, og som i noen tilfeller kan utvikle seg til anafylaktisk sjokk. Sjokk skal behandles i samsvar med gjeldende retningslinjer.

Pasientene skal overvåkes og observeres nøye med tanke på eventuelle symptomer i infusjonsperioden. Hvis tegn og symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner opptrer, skal administreringen av VEYVONDI stanses umiddelbart og egnet støttebehandling igangsettes.

Egnet medisinsk behandling skal være tilgjengelig for umiddelbar bruk ved en potensiell anafylaktisk reaksjon, særlig for pasienter med tidligere allergiske reaksjoner.

VEYVONDI inneholder spormengder av immunglobulin G fra mus (MuIgG) og hamsterprotein (mindre enn eller likt 2 ng/IE VEYVONDI). Pasienter som behandles med dette preparatet, kan utvikle overfølsomhetsreaksjoner for disse ikke-humane pattedyrproteinene. VEYVONDI inneholder spormengder av rekombinant koagulasjonsfaktor VIII.

Trombose og embolisme

Det finnes en risiko for forekomst av trombotiske hendelser, særlig hos pasienter med kjente kliniske eller laboratoriemessige risikofaktorer for trombose, inkludert lavt ADAMTS13-nivå. Derfor må pasienter med risiko overvåkes for tidlige tegn på trombose, og profylaktiske tiltak mot tromboembolisme skal iverksettes i henhold til gjeldende anbefalinger og behandlingsstandard.

Hos pasienter som krever hyppige doser av VEYVONDI i kombinasjon med rekombinant faktor VIII, bør plasmanivået for FVIII:C-aktivitet overvåkes for å unngå for høyt nivå av FVIII:C-plasma i lengre tid, da dette kan øke risikoen for trombotiske hendelser.

Eventuelt FVIII som gis sammen med VEYVONDI, skal være et rent FVIII-preparat. En kombinasjon med et FVIII-preparat som inneholder VWF, gir økt risiko for trombotiske hendelser.

Nøytraliserende antistoffer (inhibitorer)

Pasienter med VWD, særlig type 3, kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot von Willebrand-faktor. Dersom VWF:RCo i plasma ikke når forventet nivå, eller dersom blødning ikke blir kontrollert med en egnet dose, skal en egnet analyse utføres for å bestemme om en hemmer av von Willebrand-faktor er til stede. Hos pasienter med høyt nivå av anti-VWF-antistoffer er behandling med von Willebrand-faktor kanskje ikke effektiv, og andre behandlingsalternativer bør vurderes.

Behandling av VWD-pasienter som har bindende antistoffer med høy titer (på grunn av tidligere behandling med pdVWF), kan kreve en høyere dose på grunn av den bindende antistoffeffekten. Slike pasienter kan behandles klinisk ved administrering av høyere doser vonikog alfa basert på PK-dataene for hver enkelt pasient.

Vurderinger relatert til hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 5,2 mg natrium i hvert hetteglass på 650 IE eller 10,4 mg natrium i hvert hetteglass på 1300 IE. Dette tilsvarer 2,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen, ved en kroppsvekt på 70 kg og en dose på 80 IE/kg kroppsvekt. Dette må det tas hensyn til hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett (saltfattig diett).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom preparater med human von Willebrand-faktor og andre legemidler er kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Dyrestudier er ikke blitt utført med VEYVONDI.

Graviditet

Erfaring fra behandling av gravide og ammende kvinner mangler. VEYVONDI bør kun gis til gravide kvinner ved helt klare indikasjoner, tatt i betraktning at fødsel medfører forhøyet risiko for blødning hos disse pasientene.

Amming

Det er ukjent om VEYVONDI blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Derfor bør VEYVONDI kun gis til ammende kvinner med VWF-mangel på helt klare indikasjoner. Helsepersonell må avveie de potensielle risikoene og bare forskrive VEYVONDI ved behov.

Fertilitet

Virkingen av VEYVONDI på fertilitet er ikke fastslått.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

VEYVONDI har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Under behandling med VEYVONDI kan følgende bivirkninger oppstå: Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner, tromboemboliske hendelser, utvikling av inhibitorer mot VWF.

Bivirkningstabell

Frekvenskategorier er blitt evaluert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA-organclassesystem (SOC)	Bivirkning etter foretrukket term (FT)	Frekvens etter pasient	Antall og frekvens etter pasient^a (N = 80) n (%)
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Vanlige	3 (3,75)
	Vertigo	Vanlige	2 (2,50)
	Dysgeusi	Vanlige	1 (1,25)

	Skjelving	Vanlige	1 (1,25)
Hjertesykdommer	Takykardi	Vanlige	1 (1,25)
Karsykdommer	Dyp venetrombose	Vanlige	1 (1,25)
	Hypertensjon	Vanlige	1 (1,25)
	Hetetokter	Vanlige	1 (1,25)
Gastrointestinale sykdommer	Brekninger	Vanlige	3 (3,75)
	Kvalme	Vanlige	3 (3,75)
Hud- og underhudssykdommer	Generalisert pruritus	Vanlige	2 (2,50)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet	Ubehag i brystet	Vanlige	1 (1,25)
	Parestesi på infusjonsstedet	Vanlige	1 (1,25)
Undersøkelser	T-bølgeinversjoner på elektrokardiogram	Vanlige	1 (1,25)
	Økt puls	Vanlige	1 (1,25)

^a **Frekvens etter pasient:** Totalt antall pasienter som opplevde bivirkningen (relatert og urelatert) delt på totalt antall pasienter (N) og ganget med 100.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I kliniske studier ble ett tilfelle av klinisk asymptomatisk dyp venetrombose (DVT) rapportert for en pasient i kirurgistudien som hadde fått total hofteerstatning.

I tillegg ble ett tilfelle av DVT etter markedsføring rapportert spontant for en eldre pasient.

Overfølsomhet

Det er mulighet for utvikling av overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, hetetokter, rhinokonjunktivitt, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, uro, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, pipende pust) som i noen tilfeller kan utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Pasienter med von Willebrands sykdom, særlig type 3, kan i svært sjeldne tilfeller utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot von Willebrand-faktor. Hvis slike inhibitorer dannes, kan tilstanden komme til uttrykk som en utilstrekkelig klinisk respons. Slike antistoffer kan forekomme i nær tilknytning til overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner. Derfor bør pasienter som opplever overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner, testes og evalueres for forekomst av en inhibitor.

I slike tilfeller anbefales det å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Trombogenesisitet

Det finnes en risiko for trombotiske hendelser, særlig hos pasienter med kjente kliniske eller laboratoriemessige risikofaktorer, inkludert lavt nivå av ADAMTS13. Derfor må pasienter med risiko overvåkes for tidlige tegn på trombose, og profylaktiske tiltak mot tromboembolisme skal iverksettes i henhold til gjeldende anbefalinger og behandlingsstandard.

Immunogenisitet

Immunogenisiteten til VEYVONDI ble vurdert i kliniske studier ved å overvåke utviklingen av nøytraliserende antistoffer mot VWF og FVIII, samt bindende antistoffer mot VWF, furin, ovarieprotein fra kinesisk hamster (CHO) og IgG fra mus. Ingen behandlingsrelatert dannelse av nøytraliserende antistoffer mot human VWF eller nøytraliserende antistoffer mot human rFVIII ble observert. Én av de 80 pasientene som fikk VEYVONDI perioperativt i kliniske studier, utviklet bindende antistoffer mot VWF under behandling etter et kirurgisk inngrep, men det er ikke rapportert bivirkninger eller manglende hemostatisk effekt for denne personen. Bindende antistoffer mot

urenheter som rFurin, CHO-protein eller IgG fra mus ble ikke observert etter behandling med VEYVONDI.

Bivirkninger fra erfaring etter markedsføring

Fordi disse reaksjonene rapporteres frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse, er det ikke alltid mulig å gi et pålitelig estimat av frekvensen eller fastslå en årsakssammenheng med eksponering for legemidlet.

De vanligste bivirkningene etter markedsføring som er rapportert i forbindelse med behandling med rVWF / vonikog alfa, er «infusjonsrelatert reaksjon» (IRR) klinisk manifestert med følgende symptomer:

takykardi, hetetokter, utslett, dyspné og uklart syn. I de 2 spontante tilfellene etter markedsføring som er rapportert, forsvant symptomene og pasientene ble fullstendig restituert i løpet av 20 minutter til 4 timer etter stans av infusjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det [nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen symptomer på overdose med von Willebrand-faktor er rapportert. Tromboemboliske hendelser kan forekomme ved omfattende overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktor von Willebrand-faktor. ATC-kode: B02BD10

Virkningsmekanisme

VEYVONDI er en rekombinant human von Willebrand-faktor (rVWF). VEYVONDI virker på samme måte som endogen von Willebrand-faktor.

Administrering av VEYVONDI korrigerer hemostatiske avvik hos pasienter med mangel på von Willebrand-faktor (von Willebrands sykdom) på to måter:

- VEYVONDI gjenoppretter plateadhesjonen til det vaskulære subendotelet på stedet med karskade (fordi den bindes til både det vaskulære subendotelet (f.eks. kollagen) og til trombocytmembranen) og gir primær hemostase, i form av forkortet blødningstid. Denne effekten opptrer straks og avhenger for en stor del av graden av proteinpolymerisering.
- VEYVONDI gir forsinket korreksjon av den assosierte faktor VIII-mangelen. Ved intravenøs administrering bindes VEYVONDI til endogen faktor VIII (som pasienten normalt danner), og ved å stabilisere denne faktoren, unngås rask degradering. Dermed vil administrering av VEYVONDI normalisere FVIII:C-nivået som en sekundær effekt. Etter den første infusjonen stiger FVIII:C over 40 % innen 6 timer og når sitt høyeste nivå innen 24 timer hos de fleste pasienter, avhengig av baselinenivået av FVIII:C.

VEYVONDI er en rVWF som inneholder ultrastore multimerer i tillegg til alle multimerene som finnes i plasma, da den ikke blir eksponert for proteolyse av ADAMTS13 under produksjonsprosessen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk sikkerhet, effekt og PK-data ble undersøkt i tre fullførte studier (070701, 071001 og 071101) av pasienter med VWD. Totalt 92 unike pasienter (80 unike pasienter med VWD i studiene 070701,

071001 og 071101 og 12 pasienter med hemofili A i studien 071104) ble eksponert for VEYVONDI under klinisk utvikling.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med VEYVONDI i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av von Willebrands sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene (PK) til VEYVONDI ble fastslått i tre kliniske studier ved å undersøke nivået av VWF:RCo, von Willebrand-faktorantigen (VWF:Ag) og Willebrand kollagenbindingsaktivitet (VWF:CB) i plasma. I alle tre studier ble evalueringen gjort på pasienter uten pågående blødning. Vedvarende økning av FVIII:C ble observert seks timer etter en enkelt infusjon av VEYVONDI.

Tabell 5 gir et sammendrag av farmakokinetikken til VEYVONDI etter infusjoner på 50 IE/kg VWF:RCo (PK₅₀) eller 80 IE/kg VWF:RCo (PK₈₀). Gjennomsnittlig varighet av infusjonen var 16,5 minutter (SD ± 3,51 minutter) for 50 IE/kg (PK₅₀) og 11,8 minutter (± 2,86 minutter) for 80 IE/kg VWF:RCo (PK₈₀).

Tabell 5				
Farmakokinetisk vurdering av VWF:RCo^f				
Parameter	Fase 1 PK₅₀ VEYVONDI med oktokog alfa^g (studie 070701)	Fase 3 PK₅₀ VEYVONDI (studie 071001)	Fase 3 PK₈₀ VEYVONDI (studie 071001)	Kirurgi PK₅₀ VEYVONDI (studie 071101)
	Middelverdi (95 % KI) SD	Middelverdi (95 % KI) SD	Middelverdi (95 % KI) SD	Middelverdi (95 % KI) SD
T_{1/2}^a	19,3 (14,3; 24,3) 10,99	22,6 (19,5; 25,7) 5,34	19,1 (16,7; 21,5) 4,32	17,8 (12,9; 22,8) 7,34
Cl^b	0,04 (0,03; 0,05) 0,028	0,02 (0,02; 0,03) 0,005	0,03 (0,02; 0,03) 0,009	0,03 (0,02; 0,04) 0,011
IR ved C_{max}^c	1,7 (1,4; 2,0) 0,62	1,9 (1,6; 2,1) 0,41	2,0 (1,7; 2,2) 0,39	2,0 (1,7; 2,3) 0,45
AUC_{0-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}/Dose^e	33,4 (27,2; 39,5) 13,87	42,1 (37,3; 46,9) 8,31	36,8 (31,8; 41,8) 8,97	37,5 (25,3; 49,7) 18,14

^a[timer], ^b[dl/kg/timer], ^c[(IE/dl)/(E VWF:RCo/kg)] ^d[(h*IE/dl)] ^e[(h*IE/dl)/(IE VWF:RCo/kg)]

^f[VWF:RCo-analyser med ulik sensitivitet og arbeidsområder ble brukt: Fase 1: automatisk analyse 0,08–1,50 IE/ml og følsom manuell analyse 0,01–0,08 IE/ml; fase 3: automatisk analyse 0,08–1,50 IE/ml

^g Denne studien ble utført med ADVATE, en rekombinant faktor VIII

En eksploratorisk analyse av kombinerte data fra studiene 070701 og 071001 indikerte en statistisk signifikant (på 5 % nivå) lengre gjennomsnittlig residenstid, statistisk signifikant (på 5 % nivå) lengre terminal halveringstid og statistisk signifikant (på 5 % nivå) høyere AUC_{0-inf} for VWF:RCo etter administrering av VEYVONDI (50 IE/kg VWF:RCo) og kombinert administrering av VEYVONDI og oktokog alfa (50 IE/kg VWF:RCo og 38,5 IE/kg rFVIII) enn etter administrering av pdVWF og pdFVIII (50 IE/kg pdVWF:RCo og 38,5 IE/kg pdFVIII).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Det er ikke blitt utført undersøkelser av karsinogenisitet, reduksjon av fertilitet og fosterutvikling. I en human ex vivoplacentaperfusjonsmodell er det påvist at VEYVONDI ikke krysser den humane placentabarrieren.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Natriumsitrat
Glysin
Trehalosedihydrat
Mannitol
Polysorbat 80

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Kliniske studier og kompatibilitetsstudier ble utført for administrering av vonikog alfa (human von Willebrand-faktor) med oktokog alfa (human koaguleringsfaktor) i samme sprøyte. rVWF og rFVIII kan ferdigblandes i en enkelt sprøyte for å oppnå ønsket dose (se pkt. 4.2 for administreringsmåte). Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Holdbarhet etter rekonstituering:

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er demonstrert i 3 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold før bruk, og holdbarheten vil vanligvis ikke være mer enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter rekonstituering

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

VEYVONDI 650 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hver pakke inneholder:

- pulver i et hetteglass (type I-glass) med en butylgummipropp
- 5 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I-glass) med en gummipropp (klorbutyl)
- én rekonstitueringsenhet (Mix2Vial)

VEYVONDI 1300 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hver pakke inneholder:

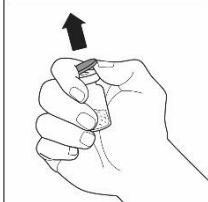

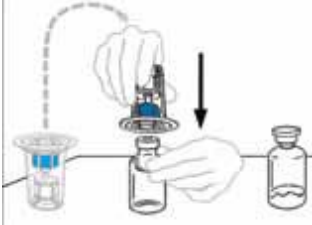
- pulver i et hetteglass (type I-glass) med en butylgummipropp
- 10 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I-glass) med en gummipropp (brombutyl)
- én rekonstitueringsenhet (Mix2Vial)

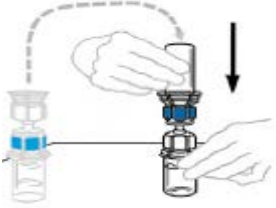
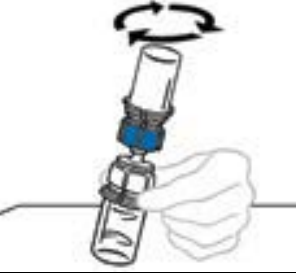
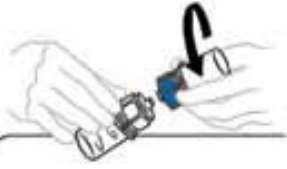
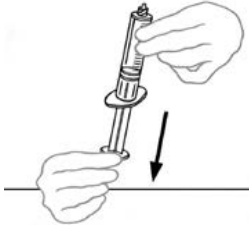

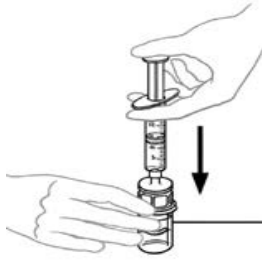
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

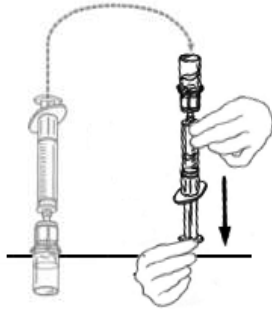

Generelle instruksjoner

- Kontroller utløpsdatoen, og sørg for at VEYVONDI pulver og vann til injeksjonsvæsker (oppløsning) holder romtemperatur før klargjøring. Skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og esken.
- Bruk antiseptisk teknikk (ren og lavt bakterienivå) og et flatt arbeidsunderlag ved rekonstitueringen. Vask hendene og ta på rene undersøkeshansker (bruk av hansker er valgfritt).
- Bruk det rekonstituerte preparatet (etter å ha blandet pulveret med det medfølgende vannet) så snart som mulig, og innen tre timer. Rekonstituert preparat kan oppbevares ved romtemperatur, som ikke overstiger 25 °C, i opptil tre timer.
- Sørg for at hetteglasset med VEYVONDI pulver og sterilisert vann til injeksjonsvæsker (oppløsning) holder romtemperatur før klargjøring.
- Bruk en plastsprøyte med dette preparatet, da proteiner i preparatet har lett for å feste seg til innsiden av glassprøyter.
- Vonikog alfa skal ikke blandes med andre legemidler, unntatt rFVIII.

Instruksjoner for rekonstitusjon og bruk

	Trinn	Bildeeksempel
1	Fjern hettene fra VEYVONDI-hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske slik at midten av gummiproppene blir synlig.	
2	Desinfiser hver propp med en separat steril spritkompress (eller annen egnet steril oppløsning som er foreslått av legen eller hemofilisenteret) ved å tørke over proppen i noen sekunder. La gummiproppen tørke. Plasser hetteglassene på et flatt underlag.	
3	Åpne pakningen med Mix2Vial-enheten ved å ta av lokket helt uten å berøre innsiden av pakningen. Ikke ta Mix2Vial-enheten ut av pakningen.	NA
4	Snu pakningen med Mix2Vial-enheten opp-ned og sett den oppå hetteglasset med oppløsningsvæske. Stikk den blå plastspiken på enheten bestemt inn i midten av proppen på hetteglasset med oppløsningsvæske ved å skyve rett ned. Ta tak i kanten av pakningen, og løft den av Mix2Vial-enheten. Pass på å ikke berøre den klare plastspiken. Hetteglasset med oppløsningsvæske har nå Mix2Vial-enheten tilkoblet og er klart til å kobles til VEYVONDI-hetteglasset.	

5	<p>Koble hetteglasset med oppløsningsvæske til VEYVONDI-hetteglasset ved å snu hetteglasset med oppløsningsvæske og sette det oppå hetteglasset med VEYVONDI-pulver. Stikk den klare plastspiken helt inn i proppen på VEYVONDI-hetteglasset ved å skyve bestemt rett ned. Dette skal gjøres med én gang for å holde væsken fri for mikroorganismer. Oppløsningsvæsken trekkes inn i VEYVONDI-hetteglasset av vakuum. Kontroller at all oppløsningsvæsken er overført. Skal ikke brukes hvis vakuomet har gått tapt og oppløsningsvæsken ikke renner inn i VEYVONDI-hetteglasset.</p>	
6	<p>Virvle forsiktig og kontinuerlig de sammenkoblede hetteglassene, eller la det rekonstituerte preparatet stå i 5 minutter og virvle det deretter forsiktig for å sikre at pulveret blir helt oppløst. Skal ikke ristes. Risting forringer preparatet. Skal ikke oppbevares i kjøleskap etter rekonstituering.</p>	
7	<p>Koble de to sidene av Mix2Vial-enheten fra hverandre ved å holde den klare plastsiden av Mix2Vial-enheten koblet til VEYVONDI-hetteglasset med én hånd og den blå plastsiden av Mix2Vial-enheten koblet til hetteglasset med oppløsningsvæske med den andre hånden. Vri den blå plastsiden mot klokken og trekk forsiktig de to hetteglassene fra hverandre. Ikke berør enden av plastkoblingen som er koblet til VEYVONDI-hetteglasset med det oppløste preparatet. Plasser VEYVONDI-hetteglasset på et flatt underlag. Kast det tomme hetteglasset med oppløsningsvæske.</p>	
8	<p>Trekk luft opp i den tomme, sterile engangssprøyten av plast ved å trekke stempellet tilbake. Luftmengden skal være lik mengden av rekonstituert VEYVONDI som du skal trekke opp fra hetteglasset.</p>	
9	<p>La VEYVONDI-hetteglasset (med det rekonstituerte preparatet) stå på det flate underlaget, koble sprøyten til den klare plastkoblingen og vri sprøyten med klokken.</p>	
10	<p>Hold hetteglasset med én hånd og bruk den andre hånden til å skyve all luften fra sprøyten inn i hetteglasset.</p>	

11	Snu den sammenkoblede sprøyten og VEYVONDI-hetteglasset slik at hetteglasset er øverst. Pass på å holde sprøytstempelet trykket inn. Trekk VEYVONDI opp i sprøyten ved å trekke stempelet langsomt tilbake.	
12	Ikke skyv og trekk oppløsningen frem og tilbake mellom sprøyten og hetteglasset. Det kan skade preparatet. Når du er klar til infusjon, kobler du fra sprøyten ved å vri den mot klokken. Inspiser sprøyten visuelt for partikler. Oppløsningen skal være klar og fargeløs. Hvis du ser flak eller partikler, må du ikke bruke oppløsningen. Kontakt legen.	
13	Hvis dosen din krever mer enn ett hetteglass med VEYVONDI: <ul style="list-style-type: none"> • La sprøyten være koblet til hetteglasset til et nytt hetteglass er klargjort. • Klargjør de ekstra hetteglassene med VEYVONDI med en ny Mix2Vial-enhet for hvert hetteglass i samsvar med trinnene for rekonstituering ovenfor (2 til 8). 	
14	Innholdet av to hetteglass kan trekkes opp i en enkelt sprøyte. MERK: Når du skyver luft inn i et nytt hetteglass med VEYVONDI som skal inn i samme sprøyte, skal hetteglasset og den tilkoblede sprøyten vendes slik at hetteglasset er øverst.	

Instruksjoner for administrering

Den klargjorte oppløsningen i sprøyten skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før den gis (oppløsningen skal være klar, fargeløs og uten partikler). Det er ikke uvanlig at det er igjen noen flak eller partikler **ihetteglasset med preparatet etter rekonstituering**. Filteret i Mix2Vial-enheten fjerner disse partiklene helt. Filtreringen påvirker ikke doseberegningen. **Oppløsningen i sprøyten** skal ikke brukes hvis den er uklar eller inneholder flak eller partikler etter filtrering.

1. Sett infusjonsnålen på en sprøyte med VEYVONDI-oppløsningen. Et infusjonssett med vinger er mest behagelig. Rett nålen oppover, og fjern eventuelle luftbobler ved å banke lett på sprøyten med fingeren og skyve luften langsomt og forsiktig ut av sprøyten og nålen.
2. Legg på en turniké og klargjør infusjonsstedet ved å tørke huden godt med en steril spritkompress (eller annen egnet steril oppløsning som er foreslått av legen eller hemofilisenteret).
3. Stikk nålen inn i åren og fjern turnikeet. Infunder VEYVONDI langsomt. Ikke infunder raskere enn 4 ml per minutt. Koble fra den tomme sprøyten. Hvis dosen krever flere sprøyter, kobler du til og gir hver ekstra sprøyte med VEYVONDI én om gangen.

Merk!

Ikke fjern nålen med vinger før alle sprøytene er gitt, og ikke berør luerporten som er koblet til sprøyten.

Dersom rekombinant faktor VIII er foreskrevet, skal rekombinant faktor VIII administreres innen 10 minutter etter at infusjonen av VEYVONDI er fullført.

4. Ta nålen ut av venen og legg trykk på infusjonsstedet i flere minutter ved hjelp av steril gas.

Dersom store volum av VEYVONDI er påkrevd, er det mulig å slå sammen to hetteglass med VEYVONDI. Innholdet av hvert rekonstituerte preparat av VEYVONDI kan trekkes opp i en enkelt

sprøyte. I slike tilfeller skal den rekonstituerte oppløsningen av VEYVONDI imidlertid ikke fortynnes ytterligere.

Oppløsningen skal administreres langsomt intravenøst (se pkt. 4.2), med en hastighet som ikke overstiger 4 ml/min.

Ikke sett hetten på nålen igjen. Legg nålen, sprøyten og tomme hetteglass med VEYVONDI og oppløsningsvæske i en beholder for skarpe gjenstander, slik at de kan kasseres på riktig måte. Disse gjenstandene skal ikke kastes i vanlig husholdningsavfall.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

Baxalta Manufacturing Sarl
Route de Pierre-a-Bot 111
CH-2000 Neuchatel
SVEITS

Baxter AG
Uferstraße 15
2304 Orth an der Donau
ØSTERRIKE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
ØSTERRIKE

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMPpresentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (650 IE)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

VEYVONDI 650 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
vonikog alfa (rekombinant human von Willebrand-faktor)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 650 IE vonikog alfa, ca. 130 IE/ml etter rekonstituering med 5 ml vann til injeksjonsvæsker
Spesifikk aktivitet: ca. 110 IE VWF:RCo/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumcitrat, glysin, trehalosedihydrat, mannitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæske. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med oppløsningsvæske (5 ml), 1 Mix2Vial-enhet

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato:

Brukes umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1298/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

VEYVONDI 650 IE

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (1300 IE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

VEYVONDI 1300 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
vonikog alfa (rekombinant human von Willebrand-faktor)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 1300 IE vonikog alfa, ca. 130 IE/ml etter rekonstituering med 10 ml vann til injeksjonsvæsker
Spesifikk aktivitet: ca. 110 IE VWF:RCo/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumcitrat, glysin, trehalosedihydrat, mannitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæske. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med oppløsningsvæske (10 ml), 1 Mix2Vial-enhet

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato:

Brukes umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1298/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

VEYVONDI 1300 IE

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

VEYVONDI 650 IE pulver Vonikog alfa
Intravenøs

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

VEYVONDI 1300 IE pulver
vonikog alfa
Intravenøs

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE (5 ml)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for VEYVONDI
Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE (10 ml)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for VEYVONDI
Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

VEYVONDI 650 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning VEYVONDI 1300 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning vonikog alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva VEYVONDI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker VEYVONDI
3. Hvordan du bruker VEYVONDI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer VEYVONDI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva VEYVONDI er og hva det brukes mot

VEYVONDI inneholder virkestoffet er vonikog alfa, som er en rekombinant human von Willebrand-faktor (rVWF). Det virker på samme måte som naturlig human von Willebrand-faktor (VWF) i kroppen. VWF er bærer-molekylet for koagulasjonsfaktor VIII og er involvert i blodlevring ved å få blodplater til å klebe til sår slik at blodet koagulerer. Mangel på VWF fører til en økt tendens til blødning.

VEYVONDI brukes til å behandle og kontrollere blødningsepisoder og forebygge blødning ved kirurgiske inngrep på voksne pasienter (18 år og eldre) med von Willebrands sykdom. Det brukes når behandling med et annet legemiddel, desmopressin, ikke er effektivt eller ikke kan gis.

Von Willebrands sykdom er en arvelig blødersykdom som skyldes mangel på eller utilstrekkelig mengde av von Willebrand-faktor. Hos pasienter med sykdommen levres ikke blodet som normalt, slik at blødningen varer lenger. Ved å tilføre von Willebrand-faktor (VWF) kan mangelen på von Willebrand-faktor korrigeres.

2. Hva du må vite før du bruker VEYVONDI

Bruk ikke VEYVONDI:

- dersom du er allergisk overfor vonikog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (angitt i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor muse- eller hamsterproteiner

Kontakt lege hvis du er usikker på dette.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker VEYVONDI.

Det er en liten risiko for at du kan få en overfølsomhetsreaksjon (en alvorlig, akutt allergisk reaksjon) på VEYVONDI. Legen din skal fortelle deg om tidlige tegn på alvorlige allergiske reaksjoner, som økt puls, utslett, elveblest, blemmer, generell kløe, opphovning i lepper og tunge, åndenød, pipende pust, tetthet i brystet, hjertebank, tett nese, røde øyne, generell følelse av uvelhet, og svimmelhet. Dette kan være tidlige symptomer på en overfølsomhetsreaksjon. **Hvis noen av disse symptomene oppstår, stopper du infusjonen umiddelbart og kontakter lege. Alvorlige symptomer, inkludert problemer med å puste og svimmelhet, krever rask akuttbehandling.**

Pasienter som utvikler inhibitorer

Inhibitorer (antistoffer) mot VWF kan forekomme hos enkelte pasienter som får behandlingen. Disse inhibitorene, spesielt ved høye nivåer, kan hindre at behandlingen virker som den skal. Du vil bli overvåket nøye for utvikling av disse inhibitorene.

- Kontakt legen din umiddelbart dersom blødningen din ikke kan kontrolleres med VEYVONDI.

Dersom VWF eller faktor VIII i plasma ikke når forventet nivå med VEYVONDI basert på testresultatene som følges av legen din, eller blødningene ikke blir tilstrekkelig kontrollert, kan det skyldes utvikling av VWF- eller faktor VIII-inhibitorer. Legen din vil undersøke dette. Du må kanskje få en høyere dose av VEYVONDI, eller en høyere dose av faktor VIII, eller et annet legemiddel for å kontrollere blødningene. Ikke øk den totale dosen VEYVONDI for å kontrollere blødningen, uten å rådføre deg med legen din.

Hvis du tidligere har vært behandlet med plasmaderiverte VWF-konsentrater, kan du ha redusert respons på VEYVONDI på grunn av eksisterende antistoffer. Det kan hende legen må justere dosen, avhengig av laboratorieresultatene dine.

Trombose og embolisme

Det er en risiko for dannelse av blodpropper (trombose) dersom du har kjente kliniske eller laboratoriemessige risikofaktorer. Legen din vil derfor overvåke deg for tidlige tegn på trombose. FVIII-preparater kan inneholde varierende mengder VWF. Derfor skal alle FVIII-preparater som gis sammen med VEYVONDI, være rene FVIII-preparater.

Hvis du tidligere har hatt problemer med blodpropp eller blokkering av blodkar (tromboemboliske komplikasjoner), må du kontakte legen din umiddelbart.

Barn og ungdom

VEYVONDI er ikke godkjent til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og VEYVONDI

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at VEYVONDI påvirker din evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

VEYVONDI inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 5,2 mg natrium i hvert hetteglass på 650 IE eller 10,4 mg natrium i hvert hetteglass på 1300 IE.

Dette tilsvarer 2,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium for en voksen, ved en kroppsvekt på 70 kg og en dose på 80 IE/kg kroppsvekt.

Dette må det tas hensyn til hvis du er på en kontrollert natriumdiett (saltfattig diett).

3. Hvordan du bruker VEYVONDI

Behandling med VEYVONDI vil bli overvåket av en lege med erfaring i behandling av pasienter med von Willebrands sykdom.

Legen beregner din VEYVONDI-dose (i internasjonale enheter eller IE). Dosen avhenger av:

- kroppsvekt
- blødningssted
- blødningsintensitet
- klinisk tilstand
- nødvendig inngrep
- VWF-aktivitetsnivåene i blodet etter inngrep
- sykdommens alvorlighetsgrad

Legen kan ta blodprøve av deg for å forsikre seg om at du har tilstrekkelig nivå av von Willebrand-faktor. Dette er særlig viktig hvis du skal ha en større operasjon.

Behandling av blødningsepisoder:

Legen vil beregne korrekt dose for deg, hvor mange ganger om dagen du skal få den, og hvor lenge.

For mindre blødninger (f.eks. neseblødning, oral blødning, menoragi) er hver første dose vanligvis 40 til 50 IE/kg, og for større blødninger (alvorlig eller refraktær neseblødning, menoragi, gastrointestinal blødning, traume på sentralnervesystem, hemartrose eller traumatisk blødning) er hver første dose 50 til 80 IE/kg. Påfølgende doser (etter klinisk behov) er 40 til 50 IE/kg hver 8. til 24. time så lenge som det anses klinisk nødvendig, og for større blødninger 40 til 60 IE/kg i ca. 2–3 dager.

Kontakt legen din hvis du føler at VEYVONDI ikke virker godt nok. Legen din vil utføre tester for å forsikre seg om at du har tilstrekkelig nivå av von Willebrand-faktor. Dersom du bruker VEYVONDI hjemme, vil legen din sikre at du blir vist hvordan du injiserer og hvor mye du skal bruke.

Forebygging av blødning ved elektiv kirurgi:

Ved forebygging av sterk blødning vil legen vurdere nivået av FVIII:C innen 3 timer før en kirurgisk prosedyre påbegynnes. Dersom FVIII-nivået er utilstrekkelig, kan legen gi deg en dose på 40–60 IE/kg VEYVONDI 12–24 timer (preoperativ dose) før det elektive inngrepet påbegynnes, for å heve FVIII-nivået til målnivået (0,4 IE/ml for mindre og minst 0,8 IE/ml for større inngrep). Innen 1 time før inngrepet får du en dose VEYVONDI basert på vurderingen 3 timer før inngrepet. Dosen avhenger av pasientens VWF- og FVIII-nivå, type blødning og forventet blødningens alvorlighetsgrad.

Hvordan VEYVONDI blir gitt

VEYVONDI gis vanligvis i en vene (intravenøst) av legen din eller en sykepleier. Du finner detaljerte instruksjoner om rekonstituering og administrering i slutten av dette pakningsvedlegget

Bruk hos barn og ungdom

VEYVONDI er ikke godkjent til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Dersom du tar for mye av VEYVONDI

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Hvis du har infundert mer VEYVONDI enn anbefalt, må du orientere legen så snart som mulig. Det kan være risiko for dannelse av blodpropp (trombose) ved en utilsiktet høy dose.

Dersom du har glemt å ta VEYVONDI

- Du må ikke gi en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.
- Fortsett med neste infusjon som planlagt, og fortsett slik legen din har forklart.

Dersom du avbryter behandling med VEYVONDI

Ikke slutt å bruke VEYVONDI uten å rådføre deg med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du kan få en allergisk reaksjon på VEYVONDI.

Du må **stoppe infusjonen** og **kontakte legen din umiddelbart** hvis du har noen av følgende tidlige symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner:

- utslett eller elveblest, kløe over hele kroppen,
- tetthet i halsen, smerter eller tetthet i brystet,
- pusteproblemer, ørhet, hjertebank,
- svimmelhet, kvalme eller besvimelse.

Bivirkninger med VEYVONDI som kan forekomme vanlig (opptil 1 av 10 pasienter), er: kvalme, brekninger, kribling eller svie på infusjonsstedet, ubehag i brystet, svimmelhet, vertigo, blodpropper, hetetokter, kløe, høyt blodtrykk, muskelrykning, uvanlig smak og økt puls.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer VEYVONDI

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares ved høyst 30 °C.
- Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Oppløsningen skal ikke oppbevares i kjøleskap etter klargjøring.
- Utblandet preparat skal brukes innen 3 timer for å unngå risiko for forurensing fra mikrober, da preparatet ikke inneholder konserveringsmiddel.
- Dette preparatet er kun til engangsbruk. Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes på en egnet måte.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av VEYVONDI

Virkestoffet er vonikog alfa (rekombinant human von Willebrand-faktor).

VEYVONDI 650 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 650 internasjonale enheter (IE) vonikog alfa. Etter rekonstituering med 5 ml oppløsningsvæske som følger med, inneholder VEYVONDI ca. 130 IE/ml vonikog alfa.

VEYVONDI 1300 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 1300 internasjonale enheter (IE) vonikog alfa. Etter rekonstituering med 10 ml oppløsningsvæske som følger med, inneholder VEYVONDI ca. 130 IE/ml vonikog alfa.

Andre innholdsstoffer er:

natriumsitrat, glysin, trehalosedihydrat, mannitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2, "VEYVONDI inneholder natrium".

Hvordan VEYVONDI ser ut og innholdet i pakningen

VEYVONDI er et hvitt til gulhvitt pulver. Etter utblanding, når den trekkes opp i sprøyten, er løsningen klar, fargeløs og uten flak eller andre fremmedpartikler.

Hver pakke VEYVONDI 650 IE inneholder:

- pulver i et hetteglass med en gummipropp
- 5 ml oppløsningsvæske i et hetteglass med en gummipropp
- én rekonstitueringsenhet (Mix2Vial)

Hver pakke VEYVONDI 1300 IE inneholder:

- pulver i et hetteglass (type I-glass) med en butylgummipropp
- 10 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I-glass) med en gummipropp (brombutyl)
- én rekonstitueringsenhet (Mix2Vial)

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Baxalta Innovations GmbH

Industriestraße 67

1221 Wien

Østerrike

Tlf.: +44(0)1256 894 959

e-post: medinfoEMEA@shire.com

Tilvirker

Baxter AG

Industriestraße 67

A-1221 Wien

Østerrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i {måned ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Instruksjoner for klargjøring og administrering

Generelle instruksjoner

Kontroller utløpsdatoen, og sørg for at VEYVONDI pulver og vann til injeksjonsvæsker (oppløsning) holder romtemperatur før klargjøring. Skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og esken.

Bruk antiseptisk teknikk (ren og lavt bakterienivå) og et flatt arbeidsunderlag ved utblandingen. Vask hendene og ta på rene undersøkelseshansker (bruk av hansker er valgfritt).

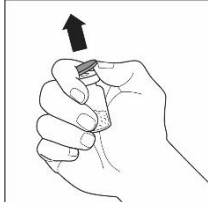

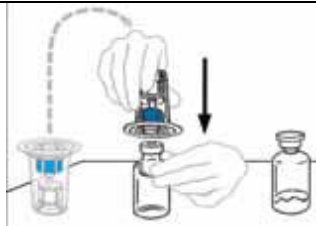
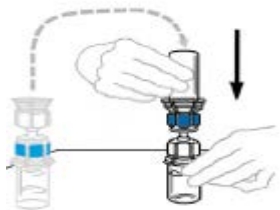

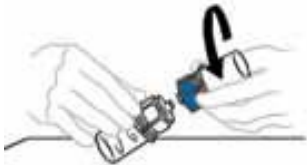
Bruk det ferdig utblandede preparatet (etter å ha blandet pulveret med det medfølgende vannet) så snart som mulig, og innen tre timer. Et utblandet preparat kan oppbevares ved romtemperatur som ikke overstiger 25 °C, i opptil tre timer. Preparatet skal ikke oppbevares i kjøleskap etter utblanding. Etter tre timer skal preparatet kasseres.

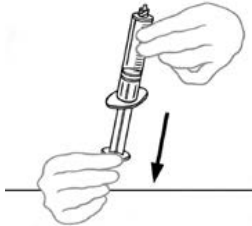


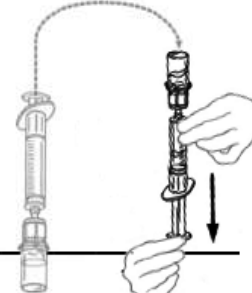
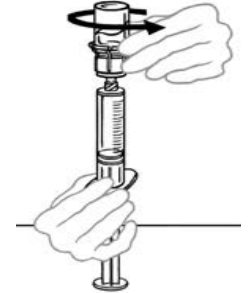
Sørg for at hetteglasset med VEYVONDI pulver og sterilisert vann til injeksjonsvæsker (oppløsning) holder romtemperatur før klargjøring.

Bruk en plastsprøyte med dette preparatet, da proteiner i preparatet har lett for å feste seg til innsiden av glassprøyter.

VEYVONDI skal ikke blandes med andre legemidler, unntatt rFVIII.

Instruksjoner for utblanding

	Trinn	Bildeeksempel
1	Fjern hettene fra VEYVONDI-hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske slik at midten av gummiproppene blir synlig.	
2	Desinfiser hver propp med en separat steril spritkompress (eller annen egnet steril oppløsning som er foreslått av legen eller hemofilisenteret) ved å tørke over proppen i noen sekunder. La gummiproppene tørke. Plasser hetteglassene på et flatt underlag.	
3	Åpne pakningen med Mix2Vial-enheten ved å ta av lokket helt uten å berøre innsiden av pakningen. Ikke ta Mix2Vial-enheten ut av pakningen.	NA
4	Snu pakningen med Mix2Vial-enheten opp-ned og sett den oppå hetteglasset med oppløsningsvæske. Stikk den blå plastspiken på enheten bestemt inn i midten av proppen på hetteglasset med oppløsningsvæske ved å skyve rett ned. Ta tak i kanten av pakningen, og løft den av Mix2Vial-enheten. Pass på å ikke berøre den klare plastspiken. Hetteglasset med oppløsningsvæske har nå Mix2Vial-enheten tilkoblet og er klart til å kobles til VEYVONDI-hetteglasset.	
5	Koble hetteglasset med oppløsningsvæske til VEYVONDI-hetteglasset ved å snu hetteglasset med oppløsningsvæske og sette det oppå hetteglasset med VEYVONDI-konsentrat. Stikk den klare plastspiken helt inn i proppen på VEYVONDI-hetteglasset ved å skyve bestemt rett ned. Dette skal gjøres med én gang for å holde væsken fri for mikroorganismer. Oppløsningsvæsken trekkes inn i VEYVONDI-hetteglasset av vakuum. Kontroller at all oppløsningsvæsken er overført. Skal ikke brukes hvis vakuemet har gått tapt og oppløsningsvæsken ikke renner inn i VEYVONDI-hetteglasset.	
6	Virvle forsiktig og kontinuerlig de sammenkoblede hetteglassene, eller la det utblandede preparatet stå i 5 minutter og virvle det deretter forsiktig for å sikre at pulveret blir helt oppløst. Skal ikke ristes. Risting forringer preparatet. Skal ikke oppbevares i kjøleskap etter utblanding.	
7	Koble de to sidene av Mix2Vial-enheten fra hverandre ved å holde den klare plastsidene av Mix2Vial-enheten koblet til VEYVONDI-hetteglasset med én hånd og den blå plastsidene av Mix2Vial-enheten koblet til hetteglasset med oppløsningsvæske med den andre hånden. Vri den blå plastsidene mot klokken og trekk forsiktig de to hetteglassene fra hverandre. Ikke berør enden av plastkoblingen som er koblet til VEYVONDI-hetteglasset med det oppløste preparatet. Plasser VEYVONDI-hetteglasset på et flatt underlag. Kast det tomme hetteglasset med oppløsningsvæske.	

8	<p>Trekk luft opp i den tomme, sterile engangssprøyten av plast ved å trekke stempelet tilbake. Luftmengden skal være lik mengden av rekonstituert VEYVONDI som du skal trekke opp fra hetteglasset.</p>	
9	<p>La VEYVONDI-hetteglasset (med det oppløste preparatet) stå på det flate underlaget, koble sprøyten til den klare plastkoblingen ved å feste og vri sprøyten med klokken.</p>	
10	<p>Hold hetteglasset med én hånd og bruk den andre hånden til å skyve all luften fra sprøyten inn i hetteglasset</p>	
11	<p>Snu den sammenkoblede sprøyten og VEYVONDI-hetteglasset slik at hetteglasset er øverst. Pass på å holde sprøytstempet trykket inn. Trekk VEYVONDI opp i sprøyten ved å trekke stempelet langsomt tilbake.</p>	
12	<p>Ikke skyv og trekk oppløsningen frem og tilbake mellom sprøyten og hetteglasset. Det kan skade legemidlet. Når du er klar til infusjon, kobler du fra sprøyten ved å vri den mot klokken. Inspiser sprøyten visuelt for partikler. Oppløsningen i sprøyten skal være klar. Hvis du ser flak eller partikler, må du ikke bruke oppløsningen. Kontakt legen.</p>	
13	<p>Hvis dosen din krever mer enn ett hetteglass med VEYVONDI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La sprøyten være koblet til hetteglasset til et nytt hetteglass er klargjort. • Klargjør de ekstra hetteglassene med VEYVONDI med en ny Mix2Vial-enhet for hvert hetteglass i samsvar med trinnene for utblanding ovenfor (2 til 8) 	
14	<p>Innholdet av to hetteglass kan trekkes opp i en enkelt sprøyte. MERK: Når du skyver luft inn i et nytt hetteglass med VEYVONDI som skal inn i samme sprøyte, skal hetteglasset og den tilkoblede sprøyten plasseres slik at hetteglasset er øverst.</p>	

Den klargjorte oppløsningen i sprøyten skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før den gis (oppløsningen skal være klar, fargeløs og uten partikler). Det er ikke uvanlig at det er igjen noen flak eller partikler **ihetteglasset med preparatet etter utblanding**. Filteret i Mix2Vial-enheten fjerner disse partiklene helt. Filtreringen påvirker ikke doseberegningen. **Oppløsningen i sprøyten** skal ikke brukes hvis den er uklar eller inneholder flak eller partikler etter filtrering.

1. Sett infusjonsnålen på en sprøyte med VEYVONDI-oppløsningen. Et infusjonssett med vinger er mest behagelig. Rett nålen oppover, og fjern eventuelle luftbobler ved å banke lett på sprøyten med fingeren og skyve luften langsamt og forsiktig ut av sprøyten og nålen.
2. Legg på en turniké og klargjør infusjonsstedet ved å tørke huden godt med en steril spritkompress (eller annen egnet steril oppløsning som er foreslått av legen eller hemofilisenteret).
3. Stikk nålen inn i åren og fjern turnikeet. Infunder VEYVONDI langsamt. Ikke injiser raskere enn 4 ml per minutt. Koble fra den tomme sprøyten. Hvis dosen krever flere sprøyter, kobler du til og gir hver ekstra sprøyte med VEYVONDI én om gangen.

Merk!

Ikke fjern nålen med vinger før alle sprøytene er gitt, og ikke berør luerporten som er koblet til sprøyten.

Dersom rekombinant faktor VIII er foreskrevet, skal rekombinant faktor VIII administreres innen 10 minutter etter at infusjonen av VEYVONDI er fullført.

4. Ta nålen ut av venen og legg trykk på infusjonsstedet i flere minutter ved hjelp av steril gas.

Dersom store volum av VEYVONDI er påkrevd, er det mulig å slå sammen to hetteglass med VEYVONDI. Innholdet av hvert utblandet preparat av VEYVONDI kan trekkes opp i en enkelt sprøyte. I slike tilfeller skal den utblandede oppløsningen imidlertid ikke fortynnes ytterligere. Ikke sett hetten på nålen igjen. Legg nålen, sprøyten og tomme hetteglass med VEYVONDI og oppløsningsvæske i en beholder for skarpe gjenstander, slik at de kan kasseres på riktig måte. Disse gjenstandene skal ikke kastes i vanlig husholdningsavfall.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Behandling av blødningsepisoder (behandling etter behov)

Dosering og frekvens må tilpasses individuelt ut fra klinisk vurdering, og med hensyn til alvorlighetsgraden av blødningsepisoden, blødningsstedet, pasientens medisinske historikk, overvåking av egnede kliniske og laboratoriemessige mål (både nivået av VWF:RCo og av FVIII:C).

Behandlingsstart

VEYVONDI bør administreres med rekombinant faktor VIII hvis nivået av FVIII:C er < 40 %, eller er ukjent, for å kontrollere blødning. rFVIII-dosen skal beregnes ut fra differansen mellom pasientens baselinenivå av FVIII:C i plasma og ønsket toppnivå av FVIII:C for å oppnå et passende nivå av FVIII:C i plasma basert på ca. gjennomsnittlig økning på 0,02 (IE/ml)/(IE/kg). Hele dosen av VEYVONDI skal administreres fulgt av rFVIII innen 10 minutter.

Beregning av dose

VEYVONDI-dose [IE] = dose [IE/kg] x vekt [kg]

Påfølgende infusjoner

En påfølgende dose på 40 IE til 60 IE/kg VEYVONDI skal administreres hver 8. til 24. time i henhold til doseringsområdene i tabell 1, så lenge som klinisk nødvendig. Ved større blødningsepisoder skal et bunnivå av VWF:RCo på over 50 % opprettholdes så lenge som det anses nødvendig.

Tabell 1
Anbefalt dosering for behandling av mindre og større blødninger

Blødning	Første dose ^a (IE VWF:RCo/kg kroppsvekt)	Påfølgende dose
Mindre (f.eks. epistakse, oral blødning, menoragi)	40 til 50 IE/kg	40 til 50 IE/kg hver 8. til 24. time (eller så lenge som det anses klinisk nødvendig)
Større^b (f.eks. alvorlig eller refraktær epistakse, menoragi, gastrointestinal blødning, traume på sentralnervesystem, hemartrose eller traumatisk blødning)	50 til 80 IE/kg	40 til 60 IE/kg hver 8. til 24. time i ca. 2–3 dager (eller så lenge som det anses klinisk nødvendig)

^aHvis rFVIII administreres, se pakningsvedlegget for rFVIII for instruksjoner om rekonstituering og administrering.

^bEn blødning anses som større hvis transfusjon av røde blodceller er nødvendig eller kan bli indisert, eller hvis blødning oppstår på et kritisk anatomisk sted (f.eks. intrakraniell eller gastrointestinal blødning).

Profylakse av blødning og behandling ved elektiv kirurgi

Vurder nivået av FVIII:C før et kirurgisk inngrep påbegynnes. Anbefalt minimum målnivå er 0,4 IE/ml ved mindre og oral kirurgisk inngrep og 0,8 IE/ml ved større inngrep.

For å sikre et preoperativt endogent FVIII-nivå til minst 0,4 IE/ml for mindre og oral kirurgisk inngrep og 0,8 IE/ml for større inngrep kan en dose på 40–60 IE/kg VEYVONDI administreres 12–24 timer (preoperativ dose) før det elektive inngrepet påbegynnes. Innen 1 time før inngrepet skal pasienten få en dose VEYVONDI basert på vurderingen 3 timer før inngrepet. Dosen avhenger av pasientens VWF- og FVIII-nivå, type blødning og blødningens alvorlighetsgrad.

Hvis nivået av FVIII:C ikke er ved anbefalt mål, skal en dose med bare VEYVONDI administreres innen 1 time før prosedyren. Hvis nivået av FVIII:C ikke er ved anbefalt mål, skal rFVIII administreres i tillegg til vonikog alfa for å heve VWF:RCo og FVIII:C. Se (tabell 2) for anbefalt målnivå av FVIII:C.

Tabell 2
Målnivå for VWF:RCo- og FVIII:C
Anbefalt høyeste målnivå i plasma for VWF:RCo- og FVIII:C som skal oppnås før kirurgiske inngrep for hindring av større blødninger under og etter kirurgiske inngrep

Type kirurgisk inngrep	VWF:RCo Høyeste målnivå i plasma	FVIII:C Høyeste målnivå i plasma ^a	Beregning av rVWF-dose (skal administreres innen 1 time før inngrepet) (IE VWF:RCo som kreves)
Mindre	0,5–0,6 IE/ml	0,4–0,5 IE/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{kroppsvekt (kg)} / \text{IR}^c$
Større	1 IE/ml	0,80–1 IE/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{kroppsvekt (kg)} / \text{IR}^c$

^a Ytterligere rFVIII kan være nødvendig for å oppnå anbefalte høyeste målnivå av FVIII:C i plasma.

Doseringsveiledning skal gjøres basert på IR.

^b Δ = Høyeste VWF:RCo-målnivå i plasma – baseline VWF:RCo i plasma

^c IR = «Incremental recovery», inkrementell bedring, som målt hos pasienten. Hvis IR ikke er tilgjengelig, antas en IR på 0,02 IE/ml per IE/kg.

Under og etter kirurgiske inngrep

Etter igangsetting av det kirurgiske inngrepet skal nivået av VWF:RCo- og FVIII:C i plasma overvåkes og intra- og postoperativt substitusjonsregime tilpasses individuelt ut fra PK-resultatene, intensiteten og varigheten av den hemostatiske utfordringen og institusjonens behandlingsstandard.

Generelt skal frekvensen av VEYVONDI-dosering for postoperativ substitusjon være fra to ganger daglig til hver 48. time. Se tabell 3 for behandlingsanbefalinger for påfølgende vedlikeholdsdoser.

Tabell 3

Anbefalt laveste målnivå i plasma for VWF:RCo og FVIII:C og korteste behandlingsvarighet for påfølgende vedlikeholdsdoser for å hindre større blødninger etter kirurgiske inngrep

Type kirurgisk inngrep	VWF:RCo Laveste målnivå i plasma		FVIII:C Laveste målnivå i plasma		Korteste behandlingsvarighet	Doseringsfrekvens
	Inntil 72 timer etter det kirurgiske inngrepet	Etter 72 timer etter det kirurgiske inngrepet	Inntil 72 timer etter det kirurgiske inngrepet	Etter 72 timer etter det kirurgiske inngrepet		
Mindre	\geq 0,30 IE/mL	-	$>$ 0,40 IE/mL -		48 timer	Hver 12.–24. time / annenhver dag
Større	$>$ 0,50 IE/mL	$>$ 0,30 IE/mL	$>$ 0,50 IE/mL	$>$ 0,40 IE/mL	72 timer	Hver 12.–24. time / annenhver dag

Navn og produksjonsnummer på legemidlet

Det anbefales sterkt at pasientens navn og legemidlets produksjonsnummer registreres hver gang VEYVONDI administreres til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og produksjonsserien som legemidlet tilhører.