

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VEYVONDI 650 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
VEYVONDI 1300 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

VEYVONDI 650 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 650 internationella enheter (IE) vonicog alfa. Efter beredning med 5 ml lösningsvätska som ingår innehåller VEYVONDI ungefär 130 IE per ml vonicog alfa.

VEYVONDI 1300 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 1300 internationella enheter (IE) vonicog alfa. Efter beredning med 10 ml lösningsvätska som ingår innehåller VEYVONDI ungefär 130 IE per ml vonicog alfa.

Den specifika aktiviteten hos VEYVONDI är cirka 110 IE VWF:RCo/mg protein. Potensen hos VWF (IE) har mätts enligt den europeiska farmakopéns analys av ristocetinets kofaktoraktivitet (VWF: RCo). Ristocetinets kofaktoraktivitet av rekombinant human von Willebrandfaktor fastställdes i jämförelse med den internationella standarden för von Willebrandfaktorkoncentrat (WHO).

Vonicog alfa är en renad rekombinant human von Willebrandfaktor (rVWF). Den är tillverkad med rekombinant DNA-teknik (rDNA) i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler). Tillverkat utan tillsats av några exogena human- eller animalderiverade proteiner i cellodlingsprocessen, reningen eller den slutliga formuleringen.

Produkten innehåller spårmängder av human rekombinant koagulationsfaktor VIII ($\leq 0,01$ IE FVIII/IE VWF: RCo) och har fastställts med användning av den europeiska farmakopéns kromogenanalys för faktor VIII (FVIII).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är ett vitt till benvitt lyofiliserat pulver.
Lösningsvätskan är en klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

VEYVONDI är avsett för vuxna (18 år och äldre) med von Willebrands sjukdom (VWD), när behandling med enbart desmopressin (DDAVP) är ineffektiv eller inte är indicerad för

- Behandling av blödning och operationsblödning
- Förebyggande av operationsblödning.

VEYVONDI ska inte användas vid behandling av hemofili A.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen av von Willebrands sjukdom (VWD) bör övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av hemostatiska funktionsstörningar.

Dosering

Administreringens dosering och frekvens måste anpassas individuellt enligt den kliniska bedömningen och baserat på patientens vikt, blödningsepisodernas/det kirurgiska ingreppets typ och svårighetsgrad och baserat på övervakning av lämpliga kliniska värden och laboratorievärden. Dos som baseras på kroppsvikt kan behöva justeras hos underviktiga och överviktiga patienter.

I regel ökar 1 IE/kg (VWF:RCo/VEYVONDI/vonicog alfa) VWF:RCo i plasma med 0,02 IE/ml (2 %).

Hemostas kan inte säkerställas förrän faktor VIII-koagulansaktiviteten (FVIII:C) är minst 0,4 IE/ml (≥ 40 % av den normala aktiviteten). Beroende på patientens utgångsnivåer av FVIII:C leder en enda infusion av rVWF i de flesta fall till en ökning till över 40 % för den endogena FVIII:C-aktiviteten inom 6 timmar och resulterar i att denna nivå bibehålls i upp till 72 timmar efter infusion. Dosen och behandlingens längd beror på patientens kliniska status, blödningens typ och svårighetsgrad, samt både VWF:RCo- och FVIII:C-nivåerna. Om patientens utgångsnivå av FVIII:C i plasma är < 40 % eller okänd och i alla situationer där man vill uppnå en snabb korrigerings av hemostasen, t.ex. vid behandling av en akut blödning, allvarligt trauma eller akut kirurgi, är det nödvändigt att administrera en rekombinant faktor VIII-produkt med den första infusionen av VEYVONDI för att uppnå en hemostatisk nivå av FVIII:C i plasma.

Men om en omedelbar ökning av FVIII:C inte är nödvändig eller om utgångsvärdet för FVIII:C-nivån är tillräckligt för att säkerställa hemostas kan läkaren besluta sig för att utesluta samtidig administrering av rFVIII vid den första infusionen av VEYVONDI.

I händelse av större blödningshändelser eller större kirurgiska ingrepp som kräver upprepade, frekventa infusioner, rekommenderas det att FVIII:C-nivåerna övervakas för att fastställa om rFVIII krävs för efterföljande infusioner för att undvika en kraftig ökning av FVIII:C.

Behandling av blödningsepisoder (behandling vid behov)

Behandlingsstart

Den första dosen VEYVONDI ska vara 40 till 80 IE/kg kroppsvikt. Ersättningsnivåer av VWF:RCo $> 0,6$ IE/ml (60 %) och FVIII:C $> 0,4$ IE/ml (40 %) bör uppnås. Doseringsriktlinjer för behandling av mindre och större blödningar anges i tabell 1.

VEYVONDI ska administreras med rekombinant faktor VIII om FVIII:C-nivåerna är < 40 %, eller om de är okända, för blödningsskontroll. rFVIII-dosen ska beräknas enligt skillnaden mellan patientens utgångsvärde för FVIII:C-nivå i plasma och önskad FVIII:C-toppnivå i plasma för att uppnå en lämplig FVIII:C-nivå i plasma baserat på den ungefärliga genomsnittliga återhämtningen på 0,02 (IE/ml)/(IE/kg). Hela dosen med VEYVONDI ska administreras följt av rFVIII inom 10 minuter.

Dosberäkning:

$\text{VEYVONDI-dos [IE]} = \text{dos [IE/kg]} \times \text{vikt [kg]}$

Efterföljande infusioner:

En påfyllnadsdos på 40 IE till 60 IE/kg av VEYVONDI ska infunderas var 8:e till 24:e timme enligt de doseringsintervall som anges i tabell 1 eller så länge det är kliniskt motiverat. Vid större blödningsepisoder ska dalvärdena av VWF:RCo hållas högre än 50 % så länge som det anses vara nödvändigt.

Baserat på erfarenhet från kliniska studier förblir de endogena FVIII-nivåerna normala eller nästintill normala så snart VWF har ersatts, så länge som VEYVONDI fortsätter att administreras.

Tabell 1
Doseringsrekommendationer för behandling av mindre och större blödningar

Blödning	Startdos ^a (IE VWF:RCo/kg kroppsvikt)	Påfyllnadsdos
Mindre (t.ex. epistaxis, oral blödning, menorragi)	40 till 50 IE/kg	40 till 50 IE/kg var 8:e till 24:e timme (eller så länge som det anses vara kliniskt nödvändigt)
Större^b (t.ex. allvarlig eller refraktär epistaxis, menorragi, gastrointestinal blödning, trauma på centrala nervsystemet, hemartros eller traumatisk blödning)	50 till 80 IE/kg	40 till 60 IE/kg var 8:e till 24:e timme i cirka 2–3 dagar (eller så länge som det anses vara kliniskt nödvändigt)

^aOm rFVIII administreras läs du bipacksedeln till rFVIII för anvisningar om beredning och administrering.

^bEn blödning kan anses som större om en transfusion av röda blodkroppar krävs eller är potentiellt indicerat, eller om blödningen förekommer på ett kritiskt anatomiskt ställe (t.ex. intrakraniell blödning eller gastrointestinal blödning).

Profylax av blödning/hemorragi och behandling vid elektiv kirurgi

Före kirurgi:

Till patienter med otillräckliga FVIII-nivåer bör 40-60 IE/kg VEYONDI administreras 12-24 timmar före det elektiva kirurgiska ingreppet (preoperativ dos) i syfte att säkerställa att de preoperativa endogena nivåerna av FVIII är minst 0,4 IE/ml för mindre och minst 0,8 IE/ml för större ingrepp.

För att förhindra omfattande blödning vid elektiv kirurgi bör FVIII:C-nivåerna utvärderas inom 3 timmar före ett kirurgiskt ingrepp. Om nivåerna av FVIII:C ligger vid de rekommenderade målnivåerna

- minst 0,4 IE/ml för mindre ingrepp och oral kirurgi och
- minst 0,8 IE/ml för större ingrepp,

ska en dos av VEYVONDI administreras inom 1 timme före operationen.

Om FVIII:C-nivåerna inte är vid de rekommenderade målnivåerna ska rFVIII administreras utöver vonicog alfa för att öka VWF:RCo och FVIII:C inom 1 timme före operationen. I **tabell 2** finns rekommenderade målnivåer för FVIII:C. Dosen beror på patientens VWF- och FVIII-nivåer, typen av blödning och hur allvarlig blödningen förväntas bli.

Tabell 2
Rekommenderade högsta målnivåer för VWF:RCo och FVIII:C i plasma före operation för förebyggande av kraftig blödning under och efter operation

Typ av kirurgiskt ingrepp	Högsta målnivå för VWF:RCo i plasma	Högsta målnivå för FVIII:C i plasma ^a	Beräkning av rVWF-dos (ska administreras inom 1 timme före operation) (IE VWF:RCo krävs)
Mindre	0,50–0,60 IE/ml	0,40–0,50 IE/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)}/\text{IR}^c$
Större	1 IE/ml	0,80–1 IE/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)}/\text{IR}^c$

^a Ytterligare rFVIII kan krävas för att uppnå de rekommenderade högsta målnivåerna för FVIII:C i plasma.

Riktlinjerna för dosering ska baseras på IR.

^b Δ = högsta målnivå för VWF:RCo i plasma – utgångsvärde för VWF:RCo i plasma

^c IR = stegvis återhämtning uppmätt hos försökspersonen. Om IR inte finns tillgänglig antar du att IR är 0,02 IE/ml per IE/kg.

Under och efter kirurgi

Efter att det kirurgiska ingreppet har inletts ska VWF:RCo- och FVIII:C-nivåerna i plasma övervakas och den intra- och postoperativa substitutionsbehandlingen ska anpassas individuellt efter PK-värden, hemostasbehovet med beaktande av hur länge och hur intensivt hemostasen måste upprätthållas, samt sjukhusets behandlingsriktlinjer. I allmänhet ska doseringsfrekvensen för VEYVONDI för postoperativ substitutionsbehandling vara mellan två gånger per dag och var 48:e timme. Se tabell 3 för behandlingsrekommendationer för efterföljande underhållsdoser.

Tabell 3
Rekommenderade lägsta målnivåer för VWF:RCo och FVIII:C i plasma och minsta behandlingstid avseende efterföljande underhållsdoser för att förebygga kraftig blödning efter operation

Typ av kirurgiskt ingrepp	VWF:RCo		FVIII:C		Minsta behandlingstid	Doseringsfrekvens
	Lägsta målnivå i plasma		Lägsta målnivå i plasma			
	Upp till 72 timmar efter operation	Efter 72 timmar efter operation	Upp till 72 timmar efter operation	Efter 72 timmar efter operation		
Mindre	≥ 0,30 IE/ml	-	> 0,40 IE/ml	-	48 timmar	Var 12–24 timme/ varannan dag
Större	> 0,50 IE/ml	> 0,30 IE/ml	> 0,50 IE/ml	> 0,40 IE/ml	72 timmar	Var 12–24 timme/ varannan dag

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för VEYVONDI för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

VEYVONDI är för intravenös användning. Den färdigberedda produkten ska inspekteras visuellt före administrering.

Administreringshastigheten bör vara tillräckligt låg för att det ska kännas bekvämt för patienten, upp till maximalt 4 ml/min. Patienten bör observeras för eventuella omedelbara reaktioner. Om någon reaktion, t.ex. takykardi, förekommer som kan kopplas till administreringen av produkten ska infusionen minska eller stoppas beroende på patientens kliniska tillstånd.

När samtidig administrering av rVWF och rFVIII anses nödvändig kan de blandas i förväg i en enda spruta för att uppnå lämplig dos. Innehållet i varje flaska med rVWF och rFVIII kan dras in i en enda spruta genom att använda en separat oanvänd beredningsanordning (se 6.2 för inkompatibiliteter).

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd allergisk reaktion mot mus- eller hamsterprotein.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos aktivt blödande patienter rekommenderas samtidig administrering av en FVIII-produkt med VEYVONDI som förstahandsbehandling och beroende av FVIII-aktivitetsnivåerna (se avsnitt 4.2).

Spårbarhet

I syfte att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedelsprodukter bör den administrerade produktens namn och tillverkningsnummer antecknas klart.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi) kan förekomma. Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, som kan omfatta men inte är begränsade till, takykardi, tryck över bröstet, väsande andning och/eller akut andnöd, hypotoni, generaliserad urtikaria, pruritus, rinokonjunktivit, angioödem, letargi, illamående, kräkningar, parestesi, rastlöshet, och kan utvecklas till anafylaktisk chock. Vid chocktillstånd ska medicinsk standardbehandling vid chock sättas in.

Patienterna ska stå under nära och noggrann uppsikt för eventuella symtom under infusionsperioden. Om tecken och symtom på allvarliga allergiska reaktioner förekommer ska administreringen av VEYVONDI omedelbart avbrytas och lämplig stödjande vård sättas in.

Lämplig medicinsk behandling och lämpliga vårdmetoder ska finnas tillgängliga för omedelbar användning i händelse av en anafylaktisk reaktion, särskilt för patienter med allergiska reaktioner i anamnesen.

VEYVONDI innehåller spårmängder av immunglobulin G från mus (MuIgG) och hamsterprotein (mindre än eller lika med 2 ng/IE VEYVONDI). Patienter som behandlas med den här produkten kan utveckla överkänslighetsreaktioner mot dessa icke-humana däggdjursproteiner. VEYVONDI innehåller spårmängder av rekombinant koagulationsfaktor VIII.

Trombos och emboli

Det finns en risk för trombotiska händelser, särskilt hos patienter med kända riskfaktorer för trombos som påvisats kliniskt eller i laboratorium, inklusive ADAMTS13-nivåer. Därför måste riskutsatta patienter övervakas för tidiga tecken på trombos och profylaktiska åtgärder mot tromboemboli bör vidtas enligt rådande rekommendationer och standardvård.

Hos patienter som behöver frekventa doser av VEYVONDI i kombination med rekombinant faktor VIII ska plasmanivåerna för FVIII:C-aktivitet övervakas för att undvika ihållande höga FVIII:C-plasmanivåer, vilket kan leda till ökad risk för trombotiska händelser.

All eventuell FVIII som administreras tillsammans med VEYVONDI ska vara en ren FVIII-produkt. En kombination med en FVIII-produkt som innehåller VWF innebär en förhöjd risk för trombotiska händelser.

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer)

Patienter med VWD, särskilt typ 3, kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot von Willebrandfaktor. Om de förväntade plasmanivåerna av (VWF:RCo) inte uppnås, eller om blödningen inte kontrolleras med lämplig dos, bör en lämplig analys utföras för att fastställa om en inhibitor av von Willebrandfaktor är närvarande. Hos patienter med höga nivåer av anti-VWF-antikroppar är behandlingen med von Willebrandfaktor eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas.

Behandling av VWD-patienter som har höga titrer av bindande antikroppar (på grund av tidigare behandling med pdVWF) kan kräva en högre dos för att övervinna effekten av den bindande antikroppen. Sådana patienter kan hanteras kliniskt genom administrering av högre doser vonicog alfa baserat på farmakokinetiska data för varje individuell patient.

Överväganden i samband med hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 5,2 mg natrium i varje flaska med 650 IE eller 10,4 mg natrium i varje flaska med 1300 IE. Detta motsvarar 2,2 % av WHO:s rekommenderade högsta dagliga intag på 2 g natrium för vuxna med en beräknad kroppsvikt på 70 kg och en dos på 80 IE/kg. Detta ska tas i beaktande för patienter som ordinerats natriumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan von Willebrandfaktor-läkemedel och andra läkemedel är kända.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med VEYVONDI.

Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av behandling av gravida eller ammande kvinnor. VEYVONDI ska endast administreras till gravida kvinnor om det finns tydliga indikationer. Hänsyn ska tas till att förlossningen utgör en ökad risk för hemorragiska händelser hos dessa patienter.

Amning

Det är okänt om VEYVONDI utsöndras i bröstmjölk. Därför ska VEYVONDI endast administreras till ammande kvinnor med brist på von Willebrandfaktor om det finns tydliga indikationer. Hälso- och sjukvårdspersonal ska överväga de potentiella riskerna och endast ordinera VEYVONDI om det behövs.

Fertilitet

Effekterna av VEYVONDI på fertiliteten har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

VEYVONDI har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Under behandling med VEYVONDI kan följande biverkningar förekomma:

Överkänslighet eller allergiska reaktioner, tromboemboliska händelser, uppkomst av inhibitor mot VWF.

Tabell med sammanfattning av biverkningarna

Frekvenskategorierna har definierats enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4			
Sammanfattning av biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar med VEYVONDI vid von Willebrands sjukdom			
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning enligt godkänd term	Frekvenskategori baserat på försöksperson	Antal och frekvens baserat på försöksperson^a (N=80) n (%)
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga	3 (3,75)
	Vertigo	Vanliga	2 (2,50)
	Dysgeusi	Vanliga	1 (1,25)
	Tremor	Vanliga	1 (1,25)
Hjärtat	Takykardi	Vanliga	1 (1,25)
Blodkärl	Djup ventrombos	Vanliga	1 (1,25)
	Hypertoni	Vanliga	1 (1,25)
	Blodvallningar	Vanliga	1 (1,25)
Magtarmkanalen	Kräkningar	Vanliga	3 (3,75)
	Illamående	Vanliga	3 (3,75)
Hud och subkutan vävnad	Generaliserad pruritus	Vanliga	2 (2,50)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Obehag i bröstet	Vanliga	1 (1,25)
	Parestesi vid infusionsstället	Vanliga	1 (1,25)

Undersökningar	EKG med inverterad T-våg	Vanliga	1 (1,25)
	Ökad hjärtfrekvens	Vanliga	1 (1,25)

^a **Frekvenskategori baserat på försöksperson:** Det totala antalet försökspersoner som upplever biverkningen (med och utan samband) delat med det totala antalet försökspersoner (N) och multiplicerat med 100.

Beskrivning av ett urval av biverkningar

I kliniska prövningar har ett fall av kliniskt asymtomatisk djup ventrombos (DVT) rapporterats för en försöksperson i operationsstudien som gjorde en total höftledsoperation.

Dessutom har ett fall av DVT rapporterats spontant för en äldre patient efter godkännandet för försäljning.

Överkänslighet

Det finns en risk för att utveckla överkänslighet eller allergiska reaktioner (såsom angioödem, brännande och stickande känsla vid infusionsstället, frossa, blodvallningar, rinokonjunktivit, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, stickningar, kräkningar, väsande andning) som i vissa fall kan utvecklas till anafylaxi (inklusive chock).

Patienter med von Willebrands sjukdom, särskilt typ 3, kan i mycket sällsynta fall utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot von Willebrandfaktor. Om sådana inhibitorer förekommer kan det visa sig i form av en otillräcklig klinisk respons. Förekomst av sådana antikroppar kan ha ett nära samband med överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner. Därför bör alla patienter som får överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner testas och utvärderas med avseende på förekomst av en inhibitor.

I alla sådana fall rekommenderas kontakt med en specialistmottagning för hemofili.

Trombogenicitet

Det finns en risk för trombotiska händelser, särskilt hos patienter med kända riskfaktorer som påvisats kliniskt eller i laboratorium, inklusive ADAMTS13-nivåer. Därför måste riskutsatta patienter övervakas för tidiga tecken på trombos och profylaktiska åtgärder mot tromboemboli bör vidtas enligt rådande rekommendationer och standardvård.

Immunogenicitet

Immunogeniciteten för VEYVONDI utvärderades i kliniska prövningar genom övervakning av utvecklingen av neutraliserande antikroppar mot VWF och FVIII, samt bindande antikroppar mot VWF, furin, ovarieprotein från kinesisk hamster (CHO) och mus-IgG. Ingen behandlingsorsakad utveckling av neutraliserande antikroppar mot human VWF eller neutraliserande antikroppar mot human rFVIII observerades. En av de 80 försökspersoner som fick VEYVONDI perioperativt i kliniska studier utvecklade bindande antikroppar mot VWF som orsakats av behandlingen efter ett kirurgiskt ingrepp. Inga biverkningar eller brist på hemostatisk effekt har rapporterats för denna försöksperson. Bindande antikroppar mot orenheter som rFurin, CHO-protein eller mus-IgG observerades inte efter behandling med VEYVONDI.

Biverkningar på basis erfarenheter sedan produkten släppts ut på marknaden

Då dessa biverkningar rapporteras frivilligt ur en population av okänd storlek, är det inte alltid möjligt att uppskatta pålitligt biverkningsfrekvenserna eller att fastställa ett kausalsamband med läkemedelsexposition. Bland de vanligaste biverkningarna som rapporterats i samband med behandling med rVWF/vonikog alfa efter att produkten släppts ut på marknaden ingår bl.a. ”infusionsrelaterade rektioner” (IRR) som kliniskt manifesteras med följande symtom: takykardi, blodvallningar, utslag, dyspné, och dimsyn. I de två fall av spontanrapporterade biverkningar efter att produkten släppts ut på marknaden avklingade symtomen och patienterna återhämtade sig fullständigt efter 20 minuter till 4 timmar från att infusionen avbrutits.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga symtom på överdosering med von Willebrandfaktor har rapporterats. Tromboemboliska händelser kan förekomma vid en stor överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika: blodkoagulationsfaktorn von Willebrandfaktor. ATC-kod: B02BD10

Verkningsmekanism

VEYVONDI är en rekombinant human von Willebrandfaktor (rVWF). VEYVONDI beter sig på samma sätt som endogen von Willebrandfaktor.

Administrering av VEYVONDI korrigerar för hemostatiska avvikelser hos patienter som har brist på von Willebrandfaktor (von Willebrands sjukdom) på två sätt:

- VEYVONDI återställer trombocytadhesionen till det vaskulära subendotelet vid platsen för kärlskadan (eftersom det binds både till det vaskulära subendotelet (t.ex. kollagen) och till trombocytmembranet) och ger primär hemostas, vilket visas genom en förkortad blödningstid. Denna effekt uppkommer omedelbart och beror till stor del på nivån av polymerisering av proteinet.
- VEYVONDI ger fördröjd korrigerande av åtföljande faktor VIII-brist. Vid intravenös administrering binds VEYVONDI till endogen faktor VIII (vilket patienten bildar normalt) och genom att stabilisera denna faktor undviks dess snabba nedbrytning. På grund av detta återställer administrering av VEYVONDI FVIII:C-nivån till normal nivå som en sekundär effekt efter att den första infusionen ökar FVIII:C till över 40 % inom 6 timmar och är som högst inom 24 timmar hos de flesta patienter, beroende på FVIII:C-utgångsnivån.

VEYVONDI är en rVWF som förutom alla multimerer som finns i plasma även innehåller ultrastora multimerer eftersom den inte exponeras för proteolys av ADAMTS13 under tillverkningsprocessen.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska säkerheten, effekten och farmakokinetiska data utvärderades i 3 genomförda prövningar (070701, 071001 and 071101) där patienter med VWD deltog. Totalt 92 unika försökspersoner (80 unika försökspersoner med VWD i studierna 070701, 071001 och 071101 och 12 försökspersoner med hemofili A i studie 071104) exponerades för VEYVONDI under klinisk utveckling.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för VEYVONDI för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av von Willebrands sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för VEYVONDI har fastställts i tre kliniska studier genom utvärdering av plasmanivåer av VWF:RC₀, von Willebrandfaktor-antigen (VWF:Ag) och von Willebrand-kollagenbindande aktivitet (VWF:CB). I alla tre studierna utvärderades försökspersoner i ett tillstånd utan blödning. Ihållande ökning av FVIII:C observerades sex timmar efter en enda infusion av VEYVONDI.

I **tabell 5** sammanfattas farmakokinetiken (PK) för VEYVONDI efter infusioner på 50 IE/kg VWF:RCo (PK₅₀) eller 80 IE/kg VWF:RCo (PK₈₀). Den genomsnittliga infusionslängden var 16,5 minuter (SD ± 3,51 minuter) för 50 IE/kg (PK₅₀) och 11,8 minuter (± 2,86 minuter) för 80 IE/kg VWF:RCo (PK₈₀).

Tabell 5 Farmakokinetisk utvärdering av VWF:RCo^f				
Parameter	Fas 1 PK₅₀ VEYVONDI med octocog alfa^e (studie 070701)	Fas 3 PK₅₀ VEYVONDI (studie 071001)	Fas 3 PK₈₀ VEYVONDI (studie 071001)	Kirurgiskt ingrepp PK₅₀ VEYVONDI (studie 071101)
	Medelvärde (95 % KI) SD	Medelvärde (95 % KI) SD	Medelvärde (95 % KI) SD	Medelvärde (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
KI^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 vid 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/dos}^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[timmar], ^b[dl/kg/timmar], ^c[(IE/dl)/(E VWF:RCo/kg)] ^d[(h*IE/dl)] ^e[(h*IE/dl)/(IE VWF:RCo/kg)]

^f[VWF:RCo-analyser med olika sensitivitet och arbetsintervall användes: Fas 1: automatiserad analys 0,08–1,50 IE/ml och känslig manuell analys 0,01–0,08 IE/ml; Fas 3: automatiserad analys 0,08–1,50 IE/ml]

^e Den här prövningen gjordes med ADVATE, en rekombinant faktor VIII

En undersökande analys av kombinerade data från studie 070701 och 071001 indikerade en statistiskt signifikant (på 5 %-nivån) längre genomsnittlig uppehållstid, en statistiskt signifikant (på 5 %-nivån) längre slutlig halveringstid och ett statistiskt signifikant (på 5 %-nivån) större AUC_{0-inf}-värde avseende VWF:RCo efter administrering av VEYVONDI (50 IE/kg VWF:RCo) och kombinerad administrering av VEYVONDI och octocog alfa (50 IE/kg VWF:RCo och 38,5 IE/kg rFVIII) än efter administrering av pdVWF och pdFVIII (50 IE/kg pdVWF:RCo och 38,5 IE/kg pdFVIII).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Inga undersökningar av karcinogenicitet, försämrad fertilitet och fosterutveckling har genomförts. I en perfusionsmodell med placenta ex vivo från människa har man visat att VEYVONDI inte går igenom den mänskliga placentabarriären.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Natriumcitrat

Glycin

Trehalosdihydrat

Mannitol

Polysorbat 80

Lösningvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Kliniska studier och blandbarhetsstudier har utförts för administrering av vonicog alfa (human von Willebrandfaktor) med octocog alfa (human koagulationsfaktor) i samma spruta. rVWF och rFVIII

kan blandas i förväg i en enda spruta för att uppnå lämplig dos (se avsnitt 4.2 för administreringsätt). Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Hållbarhet efter beredning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i 3 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omgående. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte beredningen har skett i kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter beredning

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

VEYVONDI 650 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje förpackning innehåller:

- pulver i en injektionsflaska (typ I-glas), med en propp av butylgummi
- 5 ml lösningsvätska i en injektionsflaska (typ I-glas), med en gummipropp (klorbutyl)
- en beredningsanordning (Mix2Vial)

VEYVONDI 1300 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje förpackning innehåller:



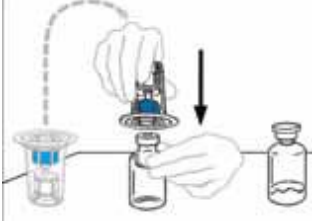
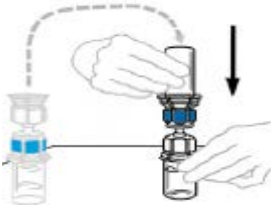

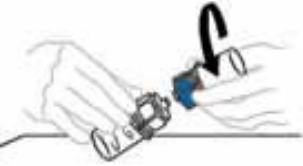
- pulver i en injektionsflaska (typ I-glas), med en propp av butylgummi
- 10 ml lösningsvätska i en injektionsflaska (typ I-glas), med en gummipropp (bromobutyl)
- en beredningsanordning (Mix2Vial)

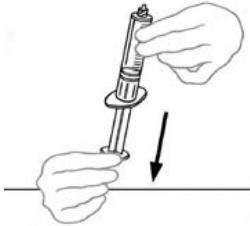


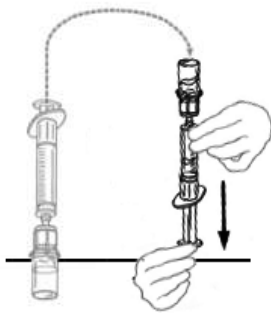

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna instruktioner

- Kontrollera utgångsdatumet och säkerställ att VEYVONDI pulver och vatten för injektionsvätskor (lösningsvätska) håller rumstemperatur före beredningen. Används före utgångsdatumet som anges på etiketterna och kartongen.
- Använd aseptisk teknik (rena förhållanden med låg bakteriehalt) och en plan arbetsyta vid beredning. Tvätta händerna och ta på dig rena undersökningshandskar (du väljer själv om du vill använda handskar).
- Använd den färdigberedda produkten (efter att ha blandat pulvret med medföljande vatten) så snart som möjligt och inom tre timmar. Du kan förvara den färdigberedda produkten i rumstemperatur, men inte varmare än 25 °C, i upp till tre timmar.
- Säkerställ att VEYVONDI injektionsflaska med pulver och det sterila vattnet för injektionsvätskor (lösningsvätska) håller rumstemperatur före beredningen.
- Använd plastsprutor med den här produkten eftersom proteiner i produkten gärna fastnar på ytan i sprutor av glas.
- Vonicog alfa får inte blandas med andra läkemedel förutom rFVIII.

Anvisningar för beredning och användning

	Steg	Exempelbild
1	Avlägsna locken från VEYVONDI-injektionsflaskorna med pulver och lösningsvätska så att mitten på gummipropparna syns.	
2	Desinficera varje propp med en separat steril alkoholtork (eller annan lämplig steril lösning som rekommenderas av din läkare eller hemofilbehandlingscentret) genom att torka av proppen i flera sekunder. Låt gummiproppen torka. Placera injektionsflaskorna på en plan yta.	
3	Öppna förpackningen med Mix2Vial-anordningen helt genom att skala av locket utan att vidröra förpackningens insida. Ta inte ut Mix2Vial-anordningen ur förpackningen.	Inte tillämpligt
4	Vänd förpackningen med Mix2Vial-anordningen upp och ner och placera den ovanpå injektionsflaskan med lösningsvätska. Tryck in anordningens blå plastspets i proppen på injektionsflaskan med lösningsvätska genom att trycka den rakt ner med en bestämd rörelse. Ta tag i förpackningen i kanten och lyft av den från Mix2Vial-anordningen. Var försiktig så att du inte rör vid den genomskinliga plastspetsen. Mix2Vial-anordningen är nu ansluten till injektionsflaskan med lösningsvätska som är redo att anslutas till VEYVONDI-injektionsflaskan.	
5	Du ansluter injektionsflaskan med lösningsvätska till VEYVONDI-injektionsflaskan genom att vända på den och placera den ovanpå injektionsflaskan som innehåller VEYVONDI-pulvret. Tryck in den genomskinliga plastspetsen helt och hållet i VEYVONDI-injektionsflaskans propp genom att trycka den rakt ner med en bestämd rörelse. Detta bör göras genast för att hålla vätskan fri från bakterier. Lösningsvätskan flödar in i VEYVONDI-injektionsflaskan med hjälp av vakuum. Kontrollera att all lösningsvätska har överförts. Använd inte om vakuumet har släppt och lösningsvätskan inte flödar in i VEYVONDI-injektionsflaskan.	
6	Snurra de anslutna injektionsflaskorna försiktigt med en kontinuerlig rörelse eller låt den färdigberedda produkten vila i 5 minuter och snurra sedan för att säkerställa att pulvret upplöses helt. Får ej skakas. Om du skakar produkten påverkas den negativt. Får inte förvaras i kylskåp efter beredningen.	
7	Koppla loss Mix2Vial-anordningens båda sidor från varandra genom att hålla Mix2Vial-anordningens genomskinliga plastsida som är ansluten till VEYVONDI-injektionsflaskan med ena handen och Mix2Vial-anordningens blå plastsida som är ansluten till injektionsflaskan med lösningsvätska med den andra handen. Vrid den blå plastsidan moturs och dra försiktigt isär de två injektionsflaskorna. Rör inte vid den ände av plastkopplingen som är ansluten till VEYVONDI-injektionsflaskan som innehåller den upplösta produkten.	

	Placera VEYVONDI-injektionsflaskan på en plan arbetsyta. Kassera den tomma injektionsflaskan med lösningsvätska.	
8	Dra in luft i den tomma, sterila engångsplastsprutan genom att dra tillbaka kolven. Mängden luft ska vara lika stor som mängden färdigberedd VEYVONDI-lösning som ska dras från injektionsflaskan.	 A hand holds a syringe vertically. The plunger is pulled back, and an arrow points downwards, indicating the direction of air intake.
9	Låt VEYVONDI-injektionsflaskan (som innehåller den färdigberedda produkten) vara kvar på den plana arbetsytan och anslut sprutan till den genomskinliga plastkopplingen genom att ansluta och vrida sprutan medurs.	 A hand holds a syringe and another hand holds a vial. The syringe is being inserted into the vial's opening, and a curved arrow indicates a clockwise rotation.
10	Håll i injektionsflaskan med ena handen och använd den andra för att trycka in hela luftmängden från sprutan och in i injektionsflaskan.	 A hand holds the vial steady while another hand pushes the plunger of the syringe into the vial. An arrow points downwards, indicating the direction of the plunger.
11	Vänd på den anslutna sprutan och VEYVONDI-injektionsflaskan så att flaskan är överst. Var noga med att hålla sprutkolven intryckt. Dra upp VEYVONDI-lösningen i sprutan genom att långsamt dra tillbaka kolven.	 The vial and syringe are inverted. A hand holds the vial steady while another hand slowly pulls the plunger back. A dashed line shows the path of the solution being drawn up.
12	Dra och tryck inte lösningen fram och tillbaka mellan sprutan och injektionsflaskan. Det kan skada läkemedlet. När lösningen är redo att infunderas kopplar du bort sprutan genom att vrida den moturs. Inspektera sprutan visuellt efter partiklar. Lösningen ska vara klar och färglös. Använd inte lösningen om den innehåller flagor eller partiklar och meddela i så fall din läkare.	 A hand holds the vial steady while another hand rotates the syringe counter-clockwise to disconnect it from the vial. A curved arrow indicates the direction of rotation.
13	<ul style="list-style-type: none"> Om du behöver fler än en injektionsflaska med VEYVONDI för din dos: Låt sprutan vara ansluten till injektionsflaskan tills den extra injektionsflaskan har beretts. Följ beredningsstegen ovan (2 till 8) och förbered ytterligare injektionsflaskor med VEYVONDI med användning av en ny Mix2Vial-anordning för varje injektionsflaska. 	

14	Innehållet i två injektionsflaskor kan dras in i en enda spruta. Obs! När du trycker in luft i den andra VEYVONDI-injektionsflaskan för poolning i en spruta ska du placera injektionsflaskan och den anslutna sprutan så att injektionsflaskan är överst.	
----	--	--

Anvisningar för administrering

Inspektera den beredda lösningen i sprutan efter partiklar och missfärgning före administrering (lösningen ska vara klar, färglös och fri från partiklar). Det är inte ovanligt att det finns lite flagor eller partiklar kvar i **produktflaskan efter beredning**. Filtret i Mix2Vial-anordningen tar bort dessa partiklar helt och hållet. Filtringen påverkar inte dosberäkningarna. **Lösningen i sprutan** får inte användas om den är grumlig eller om den innehåller flagor eller partiklar efter filtringen.

1. Anslut infusionsnålen till en spruta som innehåller VEYVONDI-lösning. Ett vingförsett (fjäril) infusionsset rekommenderas för bättre bekvämlighet. Låt nålen peka uppåt och avlägsna alla luftbubblor genom att försiktigt knacka på sprutan med fingret och långsamt och försiktigt trycka ut luften ur sprutan och nålen.
2. Använd en stasslang och förbered infusionsstället genom att torka av huden väl med en steril alkoholtork (eller annan lämplig steril lösning som rekommenderas av din läkare eller hemofilibehandlingscentret).
3. För in nålen i venen och ta bort stasslangen. Infundera VEYVONDI långsamt. Infundera inte snabbare än 4 ml per minut. Ta bort den tomma sprutan. Om det behövs fler sprutor för din dos ansluter och administrerar du de ytterligare sprutorna med VEYVONDI en i taget.

Obs!

Ta inte bort fjärilsnålen förrän alla sprutor har infunderats och rör inte vid luerporten som ansluter sprutan.

Om rekombinant faktor VIII har ordinerats ska rekombinant faktor VIII administreras inom 10 minuter efter att infusionen av VEYVONDI har slutförts.

4. Ta ut nålen ur venen och tryck på infusionsstället med en steril kompress i flera minuter.

Om stora volymer VEYVONDI behövs är det möjligt att poola två flaskor med VEYVONDI. Innehållen från varje beredd VEYVONDI-produkt kan dras in i en enda spruta. Men i dessa fall ska inte den VEYVONDI-lösning som redan beretts spädas ytterligare.

Lösningen ska administreras intravenöst i en långsam takt (se avsnitt 4.2) som inte får överstiga 4 ml/min.

Sätt inte tillbaka skyddet på nålen. Placera nål, spruta och tomma injektionsflaskor med VEYVONDI och lösningsvätska i en behållare för vassa föremål med hårda väggar för korrekt kassering. Kassera inte dessa artiklar i det vanliga hushållsavfallet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Wien
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Baxter AG
Uferstraße 15
2304 Orth an der Donau
ÖSTERRIKE

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
ÖSTERRIKE

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (650 IE)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

VEYVONDI 650 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
vonico α (rekombinant human von Willebrandfaktor)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 650 IE vonico α , ca 130 IE/ml efter beredning med 5 ml vatten för injektionsvätskor
Specifik aktivitet: ca 110 IE VWF:RCo/mg protein

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Natriumcitrat, glycin, trehalosdihydrat, mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för närmare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Innehåll: 1 injektionsflaska med pulver, 1 injektionsflaska med lösningsvätska (5 ml), 1 Mix2Vial-anordning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning, efter beredning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

Används omedelbart eller inom 3 timmar efter beredning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Wien
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1298/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

VEYVONDI 650 IE

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (1300 IE)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VEYVONDI 1300 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
vonico α (rekombinant human von Willebrandfaktor)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 1300 IE vonico α , ca 130 IE/ml efter beredning med 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor
Specifik aktivitet: ca 110 IE VWF:RCo/mg protein

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Natriumcitrat, glycin, trehalosdihydrat, mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för närmare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Innehåll: 1 injektionsflaska med pulver, 1 injektionsflaska med lösningsmedel (10 ml), 1 Mix2Vial-anordning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning, efter beredning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

Används omedelbart eller inom 3 timmar efter beredning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Wien
Österrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1298/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

VEYVONDI 1300 IE

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA MED PULVER

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

VEYVONDI 650 IE pulver
vonicog alfa
Intravenöst

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA MED PULVER

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

VEYVONDI 1300 IE pulver
vonicog alfa
Intravenöst

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA MED LÖSNINGSVÄTSKA (5 ml)

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lösningssmedel för VEYVONDI
Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA MED LÖSNINGSVÄTSKA (10 ml)

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lösningssmedel för VEYVONDI
Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

VEYVONDI 650 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning VEYVONDI 1300 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning vonico g alfa

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad VEYVONDI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder VEYVONDI
3. Hur du använder VEYVONDI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur VEYVONDI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad VEYVONDI är och vad det används för

VEYVONDI innehåller den aktiva substansen vonico g alfa, en rekombinant human von Willebrandfaktor (rVWF). Läkemedlet betar sig på samma sätt som naturlig human von Willebrandfaktor (VWF) i kroppen. VWF är bäarmolekylen för koagulationsfaktor VIII, och är involverat i blodcirkulation, genom att få blodplättarna att fästa sig i sår så att blodet koagulerar. Brist på VWF ökar benägenheten att blöda.

VEYVONDI används för att behandla och kontrollera blödningsepisoder och för att förebygga blödningar vid kirurgiska ingrepp hos vuxna patienter (18 år eller äldre) som diagnostiserats med von Willebrands sjukdom. Det används när behandling med ett annat läkemedel, desmopressin, inte är effektivt eller inte kan ges.

Von Willebrands sjukdom är en ärftlig blödningsjukdom som orsakas av avsaknad av eller otillräcklig mängd von Willebrandfaktor. Hos patienter som har sjukdomen leverar sig inte blodet normalt vilket leder till längre blödningsstid. Administrering av von Willebrandfaktor (VWF) gör det möjligt att korrigera för brist på von Willebrandfaktor.

2. Vad du behöver veta innan du använder VEYVONDI

Använd inte VEYVONDI

- om du är allergisk mot vonico g alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot mus- eller hamsterproteiner.

Rådfråga läkare om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder VEYVONDI.

Det finns en liten risk för att du kan få en överkänslighetsreaktion (en allvarlig, plötslig allergisk reaktion) när du använder VEYVONDI. Din läkare bör informera dig om tidiga tecken på allvarliga allergiska reaktioner, som ökad hjärtfrekvens, utslag, nässelutslag, nässelfeber, allmän klåda, svullnad av läppar och tunga, andningssvårigheter, väsande andning, tryck över bröstet, snabb hjärtrytm, täppt näsa, röda ögon, allmän sjukdomskänsla och yrsel. Dessa kan vara tidiga symtom på en överkänslighetsreaktion. **Om något av dessa symtom inträffar ska du omedelbart avbryta infusionen och kontakta läkare. Allvarliga symtom, inklusive andningssvårigheter och yrsel, kräver omedelbar akut behandling.**

Patienter som utvecklar inhibitorer

Hos vissa patienter som får läkemedlet kan det bildas inhibitorer (antikroppar) mot VWF. Inhibitorerna kan, särskilt vid höga halter, hindra att behandlingen fungerar som den ska. Du kommer att övervakas noggrant avseende utvecklingen av sådana inhibitorer.

- Om du drabbas av en blödning som inte kan kontrolleras med VEYVONDI ska du omedelbart tala om det för din läkare.

Om de förväntade nivåerna av VWF eller faktor VIII i plasma inte uppnås med VEYVONDI enligt de testresultat som din läkare har observerat, eller om blödningarna inte kontrolleras ordentligt kan det bero på förekomsten av VWF- eller faktor VIII-antikroppar. Din läkare kommer att kontrollera detta. Du kan behöva öka dosen av VEYVONDI, eller öka dosen av faktor VIII, eller till och med byta till ett annat läkemedel för att kontrollera blödningarna. Öka inte den totala dosen VEYVONDI för att kontrollera blödningarna utan att rådfråga din läkare.

Om du tidigare behandlats med VWF-koncentrat som härletts från plasma kan du ha en försämrad respons på VEYVONDI på grund av befintliga antikroppar. Din läkare kanske måste justera dosen baserat på dina laboratorieresultat.

Tromboemboli och emboli

Det finns en risk för trombotiska händelser om du har riskfaktorer som påvisats kliniskt eller i laboratorium. Därför kommer din läkare att övervaka dig avseende tidiga tecken på trombos. FVIII-produkter kan innehålla olika mängd VWF. Därför ska en FVIII-produkt som administreras i kombination med VEYVONDI vara en ren FVIII-produkt.

Om du tidigare haft problem med blodproppar eller kärlförträngning (tromboemboliska komplikationer) ska du omedelbart tala om det för din läkare.

Barn och ungdomar

VEYVONDI är inte godkänt för att användas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och VEYVONDI

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att VEYVONDI påverkar din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

VEYVONDI innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 5,2 mg natrium i varje injektionsflaska med 650 IE och 10,4 mg natrium i varje injektionsflaska med 1300 IE.

Detta motsvarar 2,2 % av det rekommenderade högsta dagliga intaget av natrium via kosten för vuxna med en beräknad kroppsvikt på 70 kg och en dos på 80 IE/kg.

Detta ska tas i beaktande om du ordinerats natriumfattig kost.

3. Hur du använder VEYVONDI

Behandlingen med VEYVONDI kommer att övervakas av läkare som har erfarenhet av behandling av patienter med von Willebrands sjukdom.

Läkaren kommer att beräkna din dos av VEYVONDI (i internationella enheter eller IE). Dosen beror på:

- kroppsvikt
- var blödningen är
- hur omfattande blödningen är
- ditt kliniska tillstånd
- vilken operation du behöver
- VWF-aktivitetsnivåerna i blodet efter operation
- svårighetsgraden på din sjukdom.

Läkaren kan utföra lämpliga blodprov för att se till att du har rätt nivåer av von Willebrandfaktor. Detta är särskilt viktigt om du ska genomgå en större operation.

Behandling av blödningsepisoder:

Läkaren kommer att beräkna den dos som är lämpligast för dig, hur ofta du ska få VEYVONDI och hur länge.

För mindre blödningar (t.ex. näsblödning, blödning i munnen, kraftig menstruation) är varje startdos oftast 40 – 50 IE/kg och för större blödningar (allvarlig eller refraktär näsblödning, kraftig och frekvent menstruation, magtarmblödning, trauma på centrala nervsystemet, hemartros eller traumatisk blödning) är varje startdos 50 – 80 IE/kg. Påfyllningsdoser (enligt kliniskt behov) är 40 – 50 IE/kg var 8:e till 24:e timme för mindre blödningar så länge som det anses vara kliniskt nödvändigt och för större blödningar 40 – 60 IE/kg i cirka 2 – 3 dagar.

Tala med läkare om du upplever att VEYVONDI inte fungerar tillräckligt bra. Din läkare utför lämpliga laborietester för att se till att du har rätt nivåer av von Willebrandfaktor. Om du använder VEYVONDI hemma ser din läkare till att du har fått se hur det ska infunderas och hur mycket som ska användas.

Förebyggande mot blödningar i händelse av elektiv kirurgi:

Inom 3 timmar före operation bedömer din läkare FVIII:C-nivåerna i syfte att förebygga kraftig blödning. Om din FVIII-nivå inte är tillräcklig, kan din läkare ge dig en dos på 40–60 IE/kg VEYVONDI 12–24 timmar (preoperativ dos) före det elektiva kirurgiska ingreppet för att höja FVIII-nivåerna till målnivån (0,4 IE/ml för mindre och minst 0,8 IE/ml för större ingrepp).

Inom 1 timme före operationen kommer du att få en dos av VEYVONDI baserat på utvärderingen 3 timmar före operationen. Dosen beror på patientens VWF- och FVIII-nivåer, typen av blödning och hur allvarlig blödningen förväntas bli.

Hur du får VEYVONDI

VEYVONDI infunderas vanligtvis i en ven (intravenöst) av en läkare eller sjuksköterska. Detaljerade instruktioner för beredning och administrering finns i slutet av denna bipacksedel.

Användning för barn och ungdomar

VEYVONDI är inte godkänt för att användas av barn och ungdomar under 18 år.

Om du har använt för stor mängd av VEYVONDI

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker. Om du infunderar mer VEYVONDI än vad som rekommenderas ska du tala med din läkare snarast möjligt. Det finns en risk för att utveckla blodproppar (trombos) vid en oavsiktligt hög dos.

Om du har glömt att använda VEYVONDI

- Infundera inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.
- Ta nästa dos som planerat och fortsatt enligt läkarens ordination.

Om du slutar att använda VEYVONDI

Sluta inte att använda VEYVONDI utan att rådfråga din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du kan få en allergisk reaktion mot VEYVONDI.

Om du får något av följande tidiga symtom på en allvarlig allergisk reaktion måste du **stoppa infusionen och omedelbart kontakta läkare**:

- utslag eller nässelutslag, allmän klåda (över hela kroppen),
- trång i halsen, tryck eller smärta över bröstet,
- svårigheter att andas, svimningskänsla, ökad hjärtfrekvens,
- yrsel, illamående eller svimning.

Biverkningar som har rapporterats med VEYVONDI som vanliga (upp till 1 av 10 patienter) är: illamående, kräkningar, stickande eller brännande känsla vid infusionsstället, obehag i bröstet, yrsel, vertigo, blodproppar, blodvallningar, klåda, högt blodtryck, muskelryckningar, ovanlig smak i munnen och ökad hjärtfrekvens.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur VEYVONDI ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 30 °C.
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Lösningen får inte förvaras i kylskåp efter beredningen.
- Den färdigberedda produkten ska användas inom 3 timmar för att undvika risk för mikrobiell kontaminering eftersom produkten inte innehåller några konserveringsmedel.
- Läkemedlet är endast för engångsbruk. Kassera överbliven lösning på lämpligt sätt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är vonicog alfa (rekombinant human von Willebrandfaktor)

VEYVONDI 650 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 650 internationella enheter (IE) vonicog alfa.

Efter beredning med 5 ml lösningsvätska som ingår innehåller VEYVONDI ungefär 130 IE per ml vonicog alfa.

VEYVONDI 1300 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 1300 internationella enheter (IE) vonicog alfa. Efter beredning med 10 ml lösningsvätska som ingår innehåller VEYVONDI ungefär 130 IE per ml vonicog alfa.

Övriga innehållsämnen är:

Natriumcitrat, glycin, trehalosdihydrat, mannitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2, ”VEYVONDI innehåller natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

VEYVONDI är ett vitt till mörkvitt pulver. Efter beredningen, när lösningen har dragits in i sprutan, är den klar, färglös och fri från flagor eller främmande partiklar.

Varje förpackning VEYVONDI 650 IE innehåller:

- pulver i en injektionsflaska av glas med en gummipropp
- 5 ml lösningsvätska i en injektionsflaska av glas med en gummipropp
- en beredningsanordning (Mix2Vial)

Varje förpackning VEYVONDI 1300 IE innehåller:

- pulver i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp av butylgummi
- 10 ml lösningsvätska i en injektionsflaska (typ I glas) med en gummipropp (bromobutyl)
- en beredningsanordning (Mix2Vial)

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österrike

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Anvisningar för beredning och administration

Allmänna instruktioner

Kontrollera utgångsdatumet och säkerställ att VEYVONDI pulver och vatten för injektionsvätskor (lösningsvätska) håller rumstemperatur före beredningen. Används före utgångsdatumet som anges på etiketterna och kartongen.

Använd aseptisk teknik (rena förhållanden med låg bakteriehalt) och en plan arbetsyta vid beredning. Tvätta händerna och ta på dig rena undersökningshandskar (du väljer själv om du vill använda handskar).

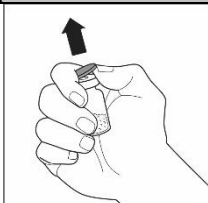

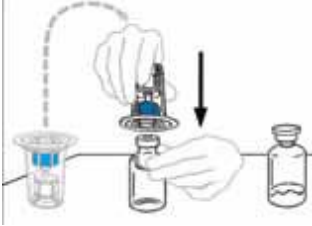
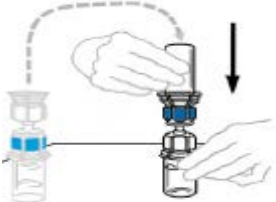
Använd den färdigberedda produkten (efter att ha blandat pulvret med medföljande vatten) så snart som möjligt och inom tre timmar. Du kan förvara den färdigberedda produkten i rumstemperatur, men inte varmare än 25 °C, i upp till tre timmar. Färdigberedd produkt ska inte placeras i kylskåp. Kasseras efter tre timmar.


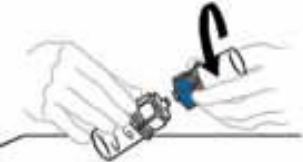
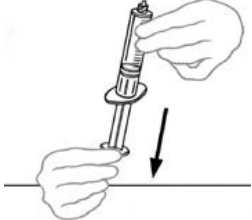


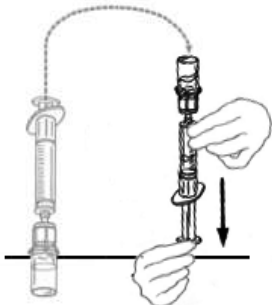
Säkerställ att VEYVONDI injektionsflaska med pulver och det sterila vattnet för injektionsvätskor (lösningvätska) håller rumstemperatur före beredningen.


Använd platsprutor med den här produkten eftersom proteiner i produkten gärna fastnar på ytan i sprutor av glas.

VEYVONDI får inte blandas med andra läkemedel med undantag för rFVIII.

Anvisningar för beredning

	Steg	Exempelbild
1	Avlägsna locken från VEYVONDI-injektionsflaskorna med pulver och lösningvätska så att mitten på gummipropparna syns.	
2	Desinficera varje propp med en separat steril alkoholtork (eller annan lämplig steril lösning som rekommenderas av din läkare eller hemofilibehandlingscentret) genom att torka av proppen i flera sekunder. Låt gummipropparna torka. Placera injektionsflaskorna på en plan yta.	
3	Öppna förpackningen med Mix2Vial-anordningen helt genom att skala av locket utan att vidröra förpackningens insida. Ta inte ut Mix2Vial-anordningen ur förpackningen.	Inte tillämpligt
4	Vänd förpackningen med Mix2Vial-anordningen upp och ner och placera den ovanpå injektionsflaskan med lösningvätska. Tryck in anordningens blå plastspets i proppen på injektionsflaskan med lösningvätska genom att trycka den rakt ner med en bestämd rörelse. Ta tag i förpackningen i kanten och lyft av den från Mix2Vial-anordningen. Var försiktig så att du inte rör vid den genomskinliga plastspetsen. Mix2Vial-anordningen är nu ansluten till injektionsflaskan med lösningvätska som är redo att anslutas till VEYVONDI-injektionsflaskan.	
5	Du ansluter injektionsflaskan med lösningvätska till VEYVONDI-injektionsflaskan genom att vända på den och placera den ovanpå injektionsflaskan som innehåller VEYVONDI-koncentratet. Tryck in den genomskinliga plastspetsen helt och hållet i VEYVONDI-injektionsflaskans propp genom att trycka den rakt ner med en bestämd rörelse. Detta bör göras genast för att hålla vätskan fri från bakterier. Lösningvätskan flödar in i VEYVONDI-injektionsflaskan med hjälp av vakuüm. Kontrollera att all lösningvätska har överförts. Använd inte om vakuümet har släppt och lösningvätskan inte flödar in i VEYVONDI-injektionsflaskan.	

6	<p>Snurra de anslutna injektionsflaskorna försiktigt med en kontinuerlig rörelse eller låt den färdigberedda produkten vila i 5 minuter och snurra sedan för att säkerställa att pulvret upplöses helt. Får ej skakas. Om du skakar produkten påverkas den negativt. Får inte förvaras i kylskåp efter beredningen.</p>	
7	<p>Koppla loss Mix2Vial-anordningens båda sidor från varandra genom att hålla Mix2Vial-anordningens genomskinliga platsida som är ansluten till VEYVONDI-injektionsflaskan med ena handen och Mix2Vial-anordningens blå platsida som är ansluten till injektionsflaskan med lösningsvätska med den andra handen. Vrid den blå platsidan moturs och dra försiktigt isär de två injektionsflaskorna. Rör inte vid den ände av plastkopplingen som är ansluten till VEYVONDI-injektionsflaskan som innehåller den upplösta produkten. Placera VEYVONDI-injektionsflaskan på en plan arbetsyta. Kassera den tomma injektionsflaskan med lösningsvätska.</p>	
8	<p>Dra in luft i den tomma, sterila engångsplastsprutan genom att dra tillbaka kolven. Mängden luft ska vara lika stor som mängden färdigberedd VEYVONDI-lösning som ska dras från injektionsflaskan.</p>	
9	<p>Låt VEYVONDI-injektionsflaskan (som innehåller den upplösta produkten) vara kvar på den plana arbetsytan och anslut sprutan till den genomskinliga plastkopplingen genom att ansluta och vrida sprutan medurs.</p>	
10	<p>Håll i injektionsflaskan med ena handen och använd den andra för att trycka in hela luftmängden från sprutan och in i injektionsflaskan.</p>	
11	<p>Vänd på den anslutna sprutan och VEYVONDI-injektionsflaskan så att flaskan är överst. Var noga med att hålla sprutkolven intryckt. Dra upp VEYVONDI-lösningen i sprutan genom att långsamt dra tillbaka kolven.</p>	

12	<p>Dra och tryck inte lösningen fram och tillbaka mellan sprutan och injektionsflaskan. Det kan skada läkemedlet. När lösningen är redo att infunderas kopplar du bort sprutan genom att vrida den moturs. Inspektera sprutan visuellt efter partiklar. Lösningen i sprutan ska vara klar. Använd inte lösningen om den innehåller flagor eller partiklar och meddela i så fall din läkare.</p>	
13	<ul style="list-style-type: none"> • Om du behöver fler än en injektionsflaska med VEYVONDI för din dos: • Låt sprutan vara ansluten till injektionsflaskan tills den extra injektionsflaskan har beretts. • Följ beredningsstegen ovan (2 till 8) och förbered ytterligare injektionsflaskor med VEYVONDI med användning av en ny Mix2Vial-anordning för varje injektionsflaska. 	
14	<p>Innehållet i två injektionsflaskor kan dras in i en enda spruta. Obs! När du trycker in luft i den andra VEYVONDI-injektionsflaskan för poolning i en spruta ska du placera injektionsflaskan och den anslutna sprutan så att injektionsflaskan är överst.</p>	

Anvisningar för administrering

Inspektera den beredda lösningen i sprutan efter partiklar och missfärgning före administrering (lösningen ska vara klar, färglös och fri från partiklar). Det är inte ovanligt att det finns lite flagor eller partiklar kvar i **produktflaskan efter beredning**. Filtret i Mix2Vial-anordningen tar bort de partiklarna helt och hållet. Filtringen påverkar inte dosberäkningarna. **Lösningen i sprutan** får inte användas om den är grumlig eller om den innehåller flagor eller partiklar efter filtringen.

1. Anslut infusionsnålen till en spruta som innehåller VEYVONDI-lösning. Ett vingförsett (fjäril) infusionset rekommenderas för bättre bekvämlighet. Låt nålen peka uppåt och avlägsna alla luftbubblor genom att försiktigt knacka på sprutan med fingret och långsamt och försiktigt trycka ut luften ur sprutan och nålen.
2. Använd en stasslang och förbered infusionsstället genom att torka av huden väl med en steril alkoholtork (eller annan lämplig steril lösning som rekommenderas av din läkare eller hemofilbehandlingscentret).
3. För in nålen i venen och ta bort stasslangen. Infundera VEYVONDI långsamt. Infundera inte snabbare än 4 ml per minut. Ta bort den tomma sprutan. Om det behövs fler sprutor för din dos ansluter och administrerar du de ytterligare sprutorna med VEYVONDI en i taget.

Obs!

Ta inte bort fjärilsnålen förrän alla sprutor har infunderats och rör inte vid luerporten som ansluter sprutan.

Om rekombinant faktor VIII har ordinerats ska rekombinant faktor VIII administreras inom 10 minuter efter att infusionen av VEYVONDI har slutförts.

4. Ta ut nålen ur venen och tryck på infusionsstället med en steril kompress i flera minuter.

Om stora volymer VEYVONDI behövs är det möjligt att poola två flaskor med VEYVONDI.

Innehållen från varje beredd VEYVONDI-produkt kan dras in i en enda spruta. Men i dessa fall ska inte den lösning som redan beretts spädas ytterligare.

Sätt inte tillbaka skyddet på nålen. Placera nål, spruta och tomma injektionsflaskor med VEYVONDI och lösningsvätska i en behållare för vassa föremål med hårda väggar för korrekt kassering. Kassera inte dessa artiklar i det vanliga hushållsavfallet.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Behandling av blödningsepisoder (behandling vid behov)

Dosering och frekvens måste anpassas individuellt baserat på klinisk bedömning med hänsyn till blödningsepisodens svårighetsgrad, blödningställe, patientens anamnes, övervakning av lämpliga kliniska värden och laboratorievärden (både VWF:RCo- och FVIII:C-nivåer).

Behandlingsstart

VEYVONDI ska administreras med rekombinant faktor VIII om FVIII:C-nivåerna är <40 %, eller om de är okända, för blödningskontroll. rFVIII-dosen ska beräknas enligt skillnaden mellan patientens utgångsvärde för FVIII:C-nivå i plasma och önskad FVIII:C-toppnivå i plasma för att uppnå en lämplig FVIII:C-nivå i plasma baserat på den ungefärliga genomsnittliga återhämtningen på 0,02 (IE/dl)/(IE/kg). Hela dosen med VEYVONDI ska administreras följt av rFVIII inom 10 minuter.

Dosberäkning

VEYVONDI-dos [IE] = dos [IE/kg] x vikt [kg]

Efterföljande infusioner

Administrera en efterföljande dos på 40 IE till 60 IE/kg av VEYVONDI som infunderas var 8:e till 24:e timme enligt de doseringsintervall som anges i tabell 1, så länge det är kliniskt motiverat. Vid större blödningsepisoder ska dalvärdena av VWF:RCo hållas högre än 50 % så länge som det anses vara nödvändigt.

Tabell 1
Doseringsrekommendationer för behandling av mindre och större blödningar

Blödning	Startdos^a (IE VWF:RCo/kg kroppsvikt)	Påfyllnadsdos
Mindre (t.ex. epistaxis, oral blödning, menorrhagi)	40 till 50 IE/kg	40 till 50 IE/kg var 8:e till 24:e timme (eller så länge som det anses vara kliniskt nödvändigt)
Större^b (t.ex. allvarlig eller refraktär epistaxis, menorrhagi, gastrointestinal blödning, trauma på centrala nervsystemet, hemartros eller traumatisk blödning)	50 till 80 IE/kg	40 till 60 IE/kg var 8:e till 24:e timme i cirka 2–3 dagar (eller så länge som det anses vara kliniskt nödvändigt)

^aOm rFVIII administreras läs du bipacksedeln till rFVIII för anvisningar om beredning och administrering.

^bEn blödning kan anses som större om en transfusion av röda blodkroppar krävs eller är potentiellt indicerat, eller om blödningen förekommer på ett kritiskt anatomiskt ställe (t.ex. intrakraniell blödning eller magtarmblödning).

Profylax av blödning/hemorragi och behandling vid elektiv kirurgi

Utvärdera FVIII:C-nivåerna innan något kirurgiskt ingrepp inleds. De rekommenderade lägsta målnivåerna är 0,4 IE/ml för mindre och orala ingrepp och 0,8 IE/ml för större ingrepp.

För att säkerställa preoperativa endogena FVIII-nivåer (minst 0,4 IE/ml för mindre och orala ingrepp och 0,8 IE/ml för större ingrepp) kan VEYVONDI administreras i en dos på 40–60 IE/kg VEYVONDI 12–24 timmar (preoperativ dos) före det elektiva kirurgiska ingreppet. Inom 1 timme före operationen ska patienter få en dos av VEYVONDI baserat på utvärderingen 3 timmar före

operationen. Dosen beror på patientens VWF- och FVIII-nivåer, typen av blödning och hur allvarlig blödningen är.

Om FVIII:C-nivåerna inte är vid det rekommenderade målet, ska en dos av enbart VEYVONDI administreras inom 1 timme före ingreppet. Om FVIII:C-nivåerna inte är vid de rekommenderade målnivåerna ska rFVIII administreras utöver vonicog alfa för att öka VWF:RCo och FVIII:C. I (tabell 2) finns rekommenderade målnivåer för FVIII:C.

Tabell 2
Målnivåer för VWF:RCo och FVIII:C
Rekommenderade högsta målnivåer för VWF:RCo och FVIII:C i plasma före operation för förebyggande av kraftig blödning under och efter operation

Typ av kirurgiskt ingrepp	Högsta målnivå för VWF:RCo i plasma	Högsta målnivå för FVIII:C i plasma ^a	Beräkning av rVWF-dos (ska administreras inom 1 timme före operation) (IE VWF:RCo krävs)
Mindre	0,5–0,6 IE/ml	0,4–0,5 IE/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)} / \text{IR}^c$
Större	1 IE/ml	0,80–1 IE/ml	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)} / \text{IR}^c$

^a Ytterligare rFVIII kan krävas för att uppnå de rekommenderade högsta målnivåerna för FVIII:C i plasma.

Riktlinjerna för dosering ska baseras på IR.

^b Δ = högsta målnivå för VWF:RCo i plasma – utgångsvärde för VWF:RCo i plasma

^c IR = stegvis återhämtning uppmätt hos försökspersonen. Om IR inte finns tillgänglig antar du att IR är 0,02 IE/ml per IE/kg.

Under och efter kirurgi

Efter att det kirurgiska ingreppet har inletts ska VWF:RCo- och FVIII:C-nivåerna i plasma övervakas och den intra- och postoperativa substitutionsbehandlingen ska anpassas individuellt efter PK-värden, hemostasbehovet med beaktande av hur länge och hur intensivt hemostasen måste upprätthållas, samt sjukhusets behandlingsriktlinjer. I allmänhet ska doseringsfrekvensen för VEYVONDI för postoperativ substitutionsbehandling vara mellan två gånger per dag och var 48:e timme. Se tabell 3 för behandlingsrekommendationer för efterföljande underhållsdoser.

Tabell 3
Rekommenderade lägsta målnivåer för VWF:RCo och FVIII:C i plasma och minsta behandlingstid avseende efterföljande underhållsdoser för att förebygga kraftig blödning efter operation

Typ av kirurgiskt ingrepp	VWF:RCo		FVIII:C		Minsta behandlingstid	Doseringsfrekvens
	Lägsta målnivå i plasma	Lägsta målnivå i plasma	Lägsta målnivå i plasma	Lägsta målnivå i plasma		
	Upp till 72 timmar efter operation	Efter 72 timmar efter operation	Upp till 72 timmar efter operation	Efter 72 timmar efter operation		
Mindre	≥ 0,30 IE/ml	-	> 0,40 IE/ml	-	48 timmar	Var 12–24 timme/ varannan dag
Större	> 0,50 IE/ml	> 0,30 IE/ml	> 0,50 IE/ml	> 0,40 IE/ml	72 timmar	Var 12–24 timme/ varannan dag

Läkemedlets namn och tillverkningsnummer

Det rekommenderas starkt att patientens namn och produktens tillverkningsnummer antecknas varje gång VEYVONDI administreras till en patient för att bibehålla en koppling mellan patienten och produktens tillverkningsnummer.