

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

VEYVONDI darf nicht zur Behandlung von Hämophilie A angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

Die Hämostase kann erst dann sichergestellt werden, wenn die Gerinnungsaktivität des Faktors VIII (FVIII:C) mindestens 0,4 I.E./ml beträgt ($\geq 40\%$ der normalen Aktivität). Je nach FVIII:C-Baseline-Werten des Patienten erhöht eine einzelne Infusion rVWF bei der Mehrheit der Patienten die endogene FVIII:C-Aktivität innerhalb von 6 Stunden auf über 40 % und führt zu einer Aufrechterhaltung dieses Spiegels über einen Zeitraum von bis zu 72 Stunden nach der Infusion. Dosis und Dauer der Therapie richten

sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, der Art und dem Schweregrad der Blutung sowie den VWF:RCo- und FVIII:C-Werten. Wenn der FVIII:C-Basissspiegel im Plasma des Patienten $< 40\%$ oder unbekannt ist, sowie in allen Situationen, in denen eine schnelle Korrektur der Hämostase erforderlich ist, wie bei Behandlung von akuten Blutungen, schweren Traumata oder Noteingriffen, muss mit der ersten Infusion von VEYVONDI gleichzeitig ein rekombinantes Faktor-VIII-Präparat (rFVIII) verabreicht werden, um hämostatische FVIII:C-Plasmaspiegel zu erreichen.

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

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

Behandlung von Blutungsepisoden (Bedarfsbehandlung)

Behandlungsbeginn

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

VEYVONDI sollte zur Kontrolle der Blutung zusammen mit rekombinantem Faktor VIII verabreicht werden, wenn die FVIII:C-Werte $< 40\%$ oder unbekannt sind. Die rFVIII-Dosis sollte anhand des Unterschieds zwischen dem FVIII:C-Basissspiegels des Patienten und dem gewünschten FVIII:C-Spitzenwert berechnet werden, um, basierend

Tabelle 1 Dosierungsempfehlungen zur Behandlung leichter und schwerer Blutungen		
Blutung	Initialdosis ^a (I.E. VWF:RCo/kg Körpergewicht)	Folgedosis
Leicht (z. B. Epistaxis, orale Blutung, Menorrhagie)	40 bis 50 I.E./kg	40 bis 50 I.E./kg alle 8 bis 24 Stunden (oder so lange als klinisch notwendig erachtet)
Schwer^b (z. B. schwere oder refraktäre Epistaxis, Menorrhagie, gastrointestinale Blutung, Trauma des zentralen Nervensystems, Hämarthrose oder traumatische Blutung)	50 bis 80 I.E./kg	40 bis 60 I.E./kg alle 8 bis 24 Stunden über ca. 2–3 Tage (oder so lange als klinisch notwendig erachtet)

^a Wenn rFVIII auch verabreicht wird, siehe rFVIII Packungsbeilage zur Rekonstitution und Anwendung.
^b Eine Blutung kann dann als schwer eingestuft werden, wenn eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten entweder erforderlich oder potenziell indiziert ist oder bei Blutungen an anatomisch kritischen Stellen (z. B. intrakranielle oder gastrointestinale Blutung).

auf der ungefähren durchschnittlichen Recovery von 0,2 (I.E./ml)/(I.E./kg), einen ausreichenden Plasmaspiegel von FVIII:C zu erreichen. Es sollte die vollständige Dosis VEYVONDI verabreicht werden und anschließend innerhalb von 10 Minuten der rFVIII.

Dosisberechnung:
VEYVONDI-Dosis [I.E.] = Dosis [I.E./kg] × Gewicht [kg]

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

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

Vorbeugung von Blutungen und Behandlung im Falle einer geplanten Operation

Vor dem operativen Eingriff:

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

Zur Vorbeugung exzessiver Blutungen im Falle einer geplanten Operation sollten innerhalb von 3 Stunden vor Beginn des operativen Eingriffs die FVIII:C-Werte gemessen werden. Wenn die FVIII:C-Werte den empfohlenen Mindestzielwerten von:
– 0,4 I.E./ml für kleine und orale Eingriffe und
– 0,8 I.E./ml für große Eingriffe entsprechen, sollte innerhalb von 1 Stunde vor dem Eingriff eine alleinige Dosis VEYVONDI verabreicht werden.

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

Während und nach operativen Eingriffen

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

VEYVONDI wird intravenös verabreicht.

Das rekonstituierte Arzneimittel soll vor der Anwendung visuell überprüft werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Bekannte allergische Reaktion gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Nachverfolgbarkeit

Um die Nachverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollte der Name und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Art des Eingriffs	VWF:RCoZiel-Spitzenwert im Plasma	FVIII:C Ziel-Spitzenwert im Plasma ^a	Berechnung der Dosis rVWF (zu verabreichen innerhalb von 1 Stunde vor dem operativen Eingriff) (erforderliche I.E. VWF:RCo)
Klein	0,50–0,60 I.E./ml	0,40–0,50 I.E./ml	Δ^b VWF:RCo × KG (kg) /IR ^c
Groß	1 I.E./ml	0,80–1 I.E./ml	Δ^b VWF:RCo × KG (kg) /IR ^c

^a Zusätzliche Gaben von rFVIII könnten erforderlich sein, um die empfohlenen Ziel-Spitzenwerte für FVIII:C im Plasma zu erreichen. Die Dosierungsermittlung sollte auf Basis der IR erfolgen.
^b Δ = Ziel-Spitzenwert VWF:RCo im Plasma – Basisspiegel VWF:RCo im Plasma
^c IR = Inkrementelle Recovery, gemessen beim Patienten. Wenn die IR nicht verfügbar ist, ist von einer IR von 0,02 I.E./ml pro I.E./kg auszugehen.

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

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

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

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

VEYVONDI enthält Spuren von Maus-Immunglobulin G (MulgG) und Hamsterproteinen (höchstens 2 ng/I.E. VEYVONDI). Mit diesem Arzneimittel behandelte Patienten können Überempfindlichkeitsreaktionen gegen diese nicht humanen Säugetierproteine entwickeln. VEYVONDI enthält Spuren des rekombinanten Gerinnungsfaktors VIII.

Thrombose und Embolie

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

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

Neutralisierende Antikörper (Inhibitoren)

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

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

Überlegungen zu den sonstigen Bestandteilen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien am Tier wurden mit VEYVONDI nicht durchgeführt.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

Die Auswirkungen von VEYVONDI auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Während der Behandlung mit VEYVONDI können die folgenden Nebenwirkungen auftreten:

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen, thromboembolische Ereignisse, Bildung von Inhibitoren gegen VWF.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten wurden nach folgender Konvention kategorisiert:

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

Siehe Tabelle 4

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung nach bevorzugter Bezeichnung	Häufigkeit nach Teilnehmer	Anzahl und Häufigkeit nach Teilnehmer ^a (N = 80) n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Häufig	3 (3,75)
	Vertigo	Häufig	2 (2,50)
	Geschmacksstörung	Häufig	1 (1,25)
	Tremor	Häufig	1 (1,25)
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig	1 (1,25)
	Gefäßerkrankungen	Tiefe Venenthrombose	Häufig
Hypertonie		Häufig	1 (1,25)
Hitzewallung		Häufig	1 (1,25)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Häufig	3 (3,75)
	Übelkeit	Häufig	3 (3,75)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus generalisiert	Häufig	2 (2,50)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustkorbbeschwerden	Häufig	1 (1,25)
	Parästhesie an der Infusionsstelle	Häufig	1 (1,25)
Untersuchungen	Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle	Häufig	1 (1,25)
	Herzfrequenz erhöht	Häufig	1 (1,25)

^a **Häufigkeit nach Teilnehmer:** Die Gesamtanzahl an Teilnehmern, bei denen Nebenwirkungen (im Zusammenhang stehende und nicht im Zusammenhang stehende) auftraten, geteilt durch die Gesamtanzahl der Teilnehmer (N) und multipliziert mit 100.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In den klinischen Studien wurde über einen Fall von klinisch asymptomatischer tiefer Beinvenenthrombose (DVT) bei einem Teilnehmer in der chirurgischen Studie, der eine Arthroplastik der Hüfte erhalten hatte, berichtet. Darüber hinaus wurde nach der Markteinführung ein spontaner Fall von DVT bei einem älteren Patienten berichtet.

Überempfindlichkeit

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

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

In all diesen Fällen wird empfohlen, ein Hämostasezentrum aufzusuchen.

Thrombogenität

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

Immunogenität

Die Immunogenität von VEYVONDI wurde in klinischen Studien anhand der Entwicklung neutralisierender Antikörper gegen VWF und rFVIII sowie von Bindungsantikörpern gegen VWF, Furin, Protein aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) und Maus-IgG untersucht. Es wurde keine behandlungsbedingte Entwicklung neutralisierender Antikörper gegen humanen VWF oder neutralisierender Antikörper gegen humanen rFVIII beobachtet. Einer von 80 Patienten, die VEYVONDI in klinischen Studien perioperativ verabreicht bekamen, entwickelte nach einem operativen Eingriff, für den keine unerwünschten Ereignisse oder ein Mangel der hämostatischen Wirkung berichtet wurden, behandlungsbedingte Bindungsantikörper gegen VWF. Bindungsantikörper gegen Verunreinigungen wie rFurin, CHO-Protein oder Maus-IgG wurden nach Behandlung mit VEYVONDI nicht beobachtet.

Nebenwirkungen aus Anwendungsbeobachtungen

Da diese Reaktionen freiwillig von einer Population unbestimmter Größe berichtet werden, ist es nicht immer möglich, deren Häufigkeit zu schätzen oder einen kausalen Zusammenhang mit der Arzneimittel-Exposition festzustellen.

Unter den häufigsten Nebenwirkungen, die nach der Marktzulassung im Zusammenhang mit der rVWF/Vonicog alfa-Behandlung berichtet werden, ist unter anderem die „Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion“, die sich klinisch in folgenden Symptomen manifestiert: Tachykardie, Hitzegefühl, Ausschlag, Atemnot und verschwommenes Sehen. In den 2 berichteten Fällen nach der Markteinführung wurden die Symptome beseitigt und die Patienten haben sich innerhalb von 20 Minuten bis 4 Stunden nach Absetzen der Infusion vollständig erholt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: + 49 6103 77 0, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

- VEYVONDI vermittelt die Bindung der Plättchen an das Subendothelgewebe verletzter Gefäße (es bindet sowohl an Gefäßsubendothelgewebe [z.B. Kollagen] als auch an die Plättchenmembran) und führt somit zu einer primären Blutstillung, was an der Verkürzung der Blutungszeit erkennbar ist. Dieser Effekt tritt unmittelbar ein und ist vorrangig abhängig vom hohen Anteil an hochmolekularen VWF-Multimeren.
- VEYVONDI korrigiert mit einiger Zeitverzögerung den mit VWF-Mangel verbundenen Faktor-VIII-Mangel. Bei intravenöser Verabreichung bindet sich VEYVONDI an

den endogenen Faktor VIII (der im Körper des Patienten normal produziert wird) und verhindert durch dessen Stabilisierung einen raschen Abbau. Deshalb bewirkt die Gabe von VEYVONDI als Nebeneffekt eine Rückkehr zu einer normalen FVIII:C-Aktivität. Nach der ersten Infusion steigt die FVIII:C-Aktivität innerhalb von 6 Stunden auf über 40 % und erreicht abhängig vom FVIII:C-Baseline-Spiegel innerhalb von 24 Stunden bei der Mehrheit der Patienten den höchsten Wert.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Tabelle 5 fasst die PK von VEYVONDI nach Infusionen von 50 I.E./kg VWF:RCo (PK₅₀) oder 80 I.E./kg VWF:RCo (PK₈₀) zusammen. Die mittlere Infusionsdauer betrug 16,5 Minuten (SA ± 3,51 Minuten) für 50 I.E./kg (PK₅₀) und 11,8 Minuten (± 2,86 Minuten) für 80 I.E./kg VWF:RCo (PK₈₀).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5

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

Tabelle 5
Pharmakokinetische Untersuchung des VWF:RCo^f

Parameter	Phase 1 PK ₅₀ VEYVONDI mit Octocog alfa ^g (Studie 070701) Mittel (95%-KI) SA	Phase 3 PK ₅₀ VEYVONDI (Studie 071001) Mittel (95%-KI) SA	Phase 3 PK ₈₀ VEYVONDI (Studie 071001) Mittel (95%-KI) SA	Operative Eingriffe PK ₅₀ VEYVONDI (Studie 071101) Mittel (95%-KI) SA
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 bei C _{max} ^c	1,7 (1,4; 2,0) 0,62	1,9 (1,6; 2,1) 0,41	2,0 (1,7; 2,2) 0,39	2,0 (1,7; 2,3) 0,45
AUC _{0-inf} ^d	1541,4 (1295,7; 1787,2) 554,31	2105,4 (1858,6; 2352,3) 427,51	2939,0 (2533,2; 3344,8) 732,72	1834,4 (1259,0; 2409,7) 856,45
AUC _{0-inf} / Dosis ^e	33,4 (27,2; 39,5) 13,87	42,1 (37,3; 46,9) 8,31	36,8 (31,8; 41,8) 8,97	37,5 (25,3; 49,7) 18,14

^a[Stunden (h)], ^b[dl/kg/h], ^c[(l.E./dl)/(E VWF:RCo/kg)] ^d[(h²·l.E./dl)] ^e[(h²·l.E./dl)/(l.E. VWF:RCo/kg)] ^fWährend der klinischen Studien wurden zwei verschiedene VWF:RCo-Assays mit verschiedenen Sensitivitäten und Arbeitsbereichen verwendet. Phase 1: automatisierter Assay 0,08–1,50 I.E./ml und manueller sensitiver Assay 0,01–0,08 I.E./ml; Phase 3: automatisierter Assay 0,08–1,50 I.E./ml ^gDiese Studie wurde unter Anwendung von ADVATE, einem rekombinanten Faktor VIII, durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Natriumcitrat
Glycin
Trehalosedihydrat
Mannitol
Polysorbat 80

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre.

Haltbarkeit nach der Rekonstitution:
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist für 3 Stunden bei einer Temperatur von 25 °C belegt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, liegen Lagerungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nach der Rekonstitution
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

VEYVONDI 650 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Packung enthält:

- Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Butylgummistopfen
- 5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen (Chlorbutyl)
- ein Filter-Transfer-Set (Mix 2Vial)

VEYVONDI 1300 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Packung enthält:

- Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Butylgummistopfen


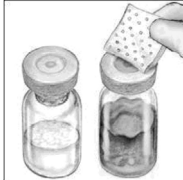
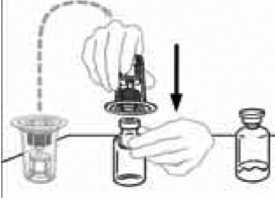
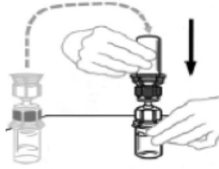

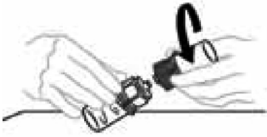
- 10 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen (Bromobutyl)
- ein Filter-Transfer-Set (Mix 2Vial)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Hinweise

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

Hinweise zur Rekonstitution und Anwendung

	Schritte	Beispielbild
1	Die Schutzkappen von den Durchstechflaschen mit dem VEYVONDI-Pulver und dem Lösungsmittel entfernen, so dass die Mitte der Gummistopfen zugänglich ist.	
2	Jeden Stopfen mit einem separaten, sterilen Alkoholtupfer (oder einer anderen geeigneten sterilen Lösung gemäß Empfehlung Ihres Arztes oder Hämophiliezentrums) desinfizieren. Dazu den Stopfen mehrere Sekunden lang abwischen. Den Gummistopfen trocknen lassen. Die Durchstechflaschen auf eine ebene Fläche stellen.	
3	Die Verpackung des Mix 2Vial-Sets öffnen, indem Sie die Abdeckung vollständig abziehen. Dabei nicht das Innere der Packung berühren. Das Mix 2Vial-Set nicht aus der Verpackung nehmen.	n. v.
4	Die Packung mit dem Mix 2Vial-Set umdrehen und kopfüber auf die Lösungsmittelflasche setzen. Durch gerades Herunterdrücken den blauen Kunststoffdorn des Geräts fest durch die Mitte des Stopfens der Lösungsmittelflasche stechen. Die Packung an der Kante greifen und vom Mix 2Vial-Set abziehen. Den durchsichtigen Kunststoffdorn nicht berühren. Nun ist das Mix 2Vial-Set mit der Lösungsmittelflasche verbunden und kann an der VEYVONDI Durchstechflasche befestigt werden.	
5	Um die beiden Durchstechflaschen miteinander zu verbinden, die Lösungsmittelflasche umdrehen und oben auf die Durchstechflasche mit dem VEYVONDI-Pulver aufsetzen. Durch festes, gerades Herunterdrücken den durchsichtigen Kunststoffdorn vollständig durch den Stopfen der VEYVONDI-Durchstechflasche stechen. Dies sollte sofort passieren, um die Flüssigkeit keimfrei zu halten. Durch das entstandene Vakuum fließt das Lösungsmittel automatisch in die Durchstechflasche mit VEYVONDI. Überprüfen Sie, ob das gesamte Lösungsmittel überführt wurde. Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn kein Vakuum mehr besteht und das Lösungsmittel nicht in die Durchstechflasche mit VEYVONDI fließt.	
6	Die miteinander verbundenen Durchstechflaschen vorsichtig und stetig schwenken oder das rekonstituierte Arzneimittel 5 Minuten stehen lassen und dann vorsichtig schwenken, damit das Pulver sich vollständig auflöst. Nicht schütteln. Schütteln hat negative Auswirkungen auf das Arzneimittel. Das Arzneimittel nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank lagern.	
7	Die beiden Seiten des Mix 2Vial voneinander trennen. Dazu mit der einen Hand die durchsichtige Kunststoffseite des Mix 2Vial-Sets, die mit der Durchstechflasche mit VEYVONDI verbunden ist, und mit der anderen Hand die blaue Kunststoffseite des Mix 2Vial-Sets mit der nun leeren Lösungsmittelflasche greifen. Die blaue Kunststoffseite entgegen dem Uhrzeigersinn drehen und die beiden Durchstechflaschen vorsichtig voneinander trennen. Das Ende des Kunststoffteils, das auf der Durchstechflasche mit dem aufgelösten VEYVONDI sitzt, nicht berühren. Die VEYVONDI-Durchstechflasche auf eine ebene Arbeitsfläche stellen. Die leere Lösungsmittelflasche entsorgen.	

Hinweise zur Anwendung

Überprüfen Sie die gebrauchsfertige Lösung in der Spritze vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (die Lösung sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein). Es ist nicht ungewöhnlich, wenn ein paar Flocken oder Partikel nach der Rekonstitution in der **Durchstechflasche zurückbleiben**. Der in dem Mix 2Vial-Set enthaltene Filter entfernt diese Partikel vollständig. Die Filtration hat keinen Einfluss auf die Dosisberechnungen. **Die Lösung in der Spritze** sollte nicht verwendet werden, wenn sie trüb ist oder nach der Filtration Flocken oder Partikel enthält.

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

Hinweis:

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

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

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

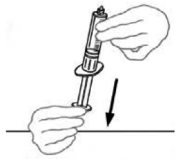


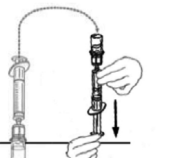

Wenn große Mengen von VEYVONDI erforderlich sind, ist es möglich, zwei VEYVONDI-Durchstechflaschen zu vereinigen. Der Inhalt der einzelnen rekonstituierten Arzneimittel von VEYVONDI kann in einer einzigen Spritze aufgezogen werden. Allerdings darf in diesen Fällen die rekonstituierte Lösung von VEYVONDI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

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

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

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31.08.2018

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

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

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt