

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voncento 250 IU FVIII /600 IU VWF (5 ml разтворител) прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

Voncento 500 IU FVIII /1200 IU VWF (10 ml разтворител) прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

Voncento 500 IU FVIII / 1200 IU VWF (5 ml разтворител) прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

Voncento 1000 IU FVIII / 2400 IU VWF (10 ml разтворител) прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Voncento 250 IU FVIII / 600 IU VWF прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

Един флакон прах съдържа номинално:

- 250 IU* човешки коагулационен фактор VIII (human coagulation factor VIII)** (FVIII)
- 600 IU*** човешки фактор на von Willebrand (human von Willebrand factor)** (VWF)

След разтваряне с предоставената вода за инжекции от 5 ml, разтворът съдържа 50 IU/ml FVIII и 120 IU/ml VWF.

Voncento 500 IU FVIII / 1200 IU VWF прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

Един флакон прах съдържа номинално:

- 500 IU* човешки коагулационен фактор VIII (human coagulation factor VIII)** (FVIII)
- 1200 IU*** човешки фактор на von Willebrand (human von Willebrand factor)** (VWF)

След разтваряне с предоставената вода за инжекции от 10 ml, разтворът съдържа 50 IU/ml FVIII и 120 IU/ml VWF.

Voncento 500 IU FVIII / 1200 IU VWF прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

Един флакон прах съдържа номинално:

- 500 IU* човешки коагулационен фактор VIII (human coagulation factor VIII)** (FVIII)
- 1200 IU*** човешки фактор на von Willebrand (human von Willebrand factor)** (VWF)

След разтваряне с предоставената вода за инжекции от 5 ml, разтворът съдържа 100 IU/ml FVIII и 240 IU/ml VWF.

Voncento 1000 IU FVIII / 2400 IU VWF прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

Един флакон прах съдържа номинално:

- 1000 IU* човешки коагулационен фактор VIII (human coagulation factor VIII)** (FVIII)
- 2400 IU*** човешки фактор на von Willebrand (human von Willebrand factor)** (VWF)

След разтваряне с предоставената вода за инжекции от 10 ml, разтворът съдържа 100 IU/ml FVIII и 240 IU/ml VWF.

* Активността на FVIII (IU) е определена чрез хромогенния метод на Европейската фармакопея. Специфичната активност на FVIII на Voncento, преди прибавянето на стабилизатор, е приблизително 70 IU FVIII/mg протеин.

** произведен от плазма от човешки донори

*** Активността на VWF се определя с помощта на стандарта на СЗО за VWF. Специфичната активност на VWF във Voncento, преди прибавянето на стабилизатор, е приблизително 100 IU VWF/mg протеин.

Помощно вещество с известно действие:

Voncento съдържа приблизително 128,2 mmol/l натрий (2,95 mg/ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

Бял прах и бистър, безцветен разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Voncento може да се използва за всички възрастови групи.

Болест на von Willebrand (VWD)

Профилактика и лечение на хеморагия или хирургично кървене при пациенти с VWD, когато самостоятелното лечение с дезмопресин (DDAVP) не е ефективно или е противопоказно.

Хемофилия А (вроден дефицит на FVIII)

Профилактика и лечение на кървене при пациенти с хемофилия А.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението на VWD и хемофилия А трябва да бъде наблюдавано от лекар, с опит в лечението на хемостатични нарушения.

Решението за употреба на продукта в домашни условия за пациенти с VWD и с хемофилия А трябва да се вземе от лекуващия лекар, който трябва да се увери, че е осигурено подходящо обучение и употребата се преразглежда периодично.

Съотношението между FVIII:C и VWF:RCo във флакон е приблизително 1:2,4.

Проследяване на лечението

По време на лечението е препоръчително да се определят по подходящ начин нивата на фактор VIII, за да се определи дозата, която ще се прилага, и честотата на многократните инфузии. Отговорът към фактор VIII при отделните пациенти може да е различен, като се характеризира с различен полуживот и възстановяване. Може да е необходимо дозата, определена въз основа на телесното тегло, да се коригира при пациенти с поднормено или наднормено тегло. Особено в случаите на голяма хирургична интервенция е задължително заместителната терапия да бъде стриктно проследявана чрез коагулационен анализ (активност на фактор VIII в плазмата).

Дозировка

Болест на von Willebrand

Важно е дозата да се изчисли чрез използване на определения брой IU на VWF:RCo.

Обикновено 1 IU/kg VWF:RCo повишава циркулиращото ниво на VWF:RCo с 0,02 IU/ml (2%).

Трябва да се постигнат нива на VWF:RCo от $> 0,6$ IU/ml (60%) и на FVIII:C $> 0,4$ IU/ml (40%).

Лечение при необходимост

Обикновено за постигане на хемостаза се препоръчват 40 – 80 IU/kg фактор на von Willebrand (VWF:RCo), съответстващи на 20 – 40 IU FVIII:C/kg телесно тегло (тг).

Може да е необходима първоначална доза от 80 IU/kg VWF:RCo, особено при пациенти с VWD тип 3, при които поддържането на адекватни нива може да изисква по-големи дози, отколкото при други типове на VWD.

Превенция на хеморагия, в случай на операция

За превенция на прекомерно кървене по време на или след операция, приложението трябва да започне 1 - 2 часа преди хирургичната интервенция.

Подходяща доза трябва да бъде приложена отново на всеки 12 - 24 часа. Дозата и продължителността на лечението зависят от клиничното състояние на пациента, вида и тежестта на кървенето, както и от нивата на VWF:RCo и FVIII:C.

Когато се използва продукт с VWF, съдържащ FVIII, лекуващият лекар трябва да е наясно, че продължителното лечение може да доведе до прекомерно повишаване на FVIII:C. След 24 - 48 часа лечение, за да се избегне прекомерно повишаване на FVIII:C, трябва да се обмисли намаляване на дозите и/или удължаване на интервала между дозите, или употребата на продукт с VWF, който съдържа ниско ниво на FVIII (вж. точка 5.2).

Профилактично лечение

За дългосрочна профилактика на пациенти с VWD, трябва да се обмисли доза от 25 – 40 IU VWF:RCo/kg телесно тегло с честота от 1 до 3 пъти седмично. При пациенти с гастроинтестинално кървене или менорагия, може да са необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози. Дозата и продължителността на лечението зависят от клиничното състояние на пациента, както и от техните плазмени нива на VWF:RCo и FVIII:C.

Педиатрична популация с VWD

Лечение на кървене

Обикновено за лечението на кървене при педиатрични пациенти се препоръчват 40 – 80 IU/kg фактор на von Willebrand (VWF:RCo), съответстващи на 20 – 40 IU FVIII:C/kg телесно тегло (тг).

Профилактично лечение

При пациенти на възраст от 12 до 18 години: За изчисляване на дозата се използват същите указания както за възрастни пациенти.

Пациенти на възраст <12 години: Въз основа на резултати от клинично проучване, в което педиатричните пациенти на възраст под 12 години са показали, че имат по-ниска експозиция на VWF, трябва да се обмисли профилактична доза в границите 40 – 80 IU VWF:RCo/kg телесно тегло от 1 до 3 пъти седмично (вж. точка 5.2).

Дозата и продължителността на лечението зависят от клиничното състояние на пациента, както и от техните плазмени нива на VWF:RCo и FVIII:C.

Хемофилия А

Важно е дозата да се изчисли чрез използване на определения брой IU на FVIII:C.

Дозата и продължителността на приложение на заместващата терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, от мястото и степента на кървене, и от клиничното състояние на пациента.

Броят на приложените единици фактор VIII е изразен в международни единици (IU), което е свързано с настоящия стандарт на СЗО за концентрати на продукти с фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в проценти (по отношение на нормална човешка плазма) или за предпочитане в международни единици IU (по отношение на международен стандарт за фактор VIII в плазма).

Активността на 1 IU фактор VIII отговаря на количеството на фактор VIII в 1 ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се основава на емпиричното откритие, че 1 международна единица (IU) фактор VIII на kg телесно тегло повишава активността на фактор VIII в плазмата с около 2% от нормалната активност (*in vivo* възстановяване 2 IU/dl). Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула:

Необходими единици = телесно тегло [kg] x желано повишаване на фактор VIII [% или IU/dl] x 0,5.

Количеството, което се прилага, и честотата на приложение трябва винаги да бъдат ориентирани към клиничната ефективност в индивидуалния случай. В следните случаи на хеморагии, активността на фактор VIII не бива да спада под дадено ниво на плазмена активност (в % от нормалната или IU/dl) в съответния период. Следната таблица може да бъде използвана като насока за дозиране при епизоди на кървене и операция:

Степен на хеморагия/ Вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (% или IU/dl)	Честота на приложение (часове)/ Продължителност на лечение (дни)
Хеморагия		
Ранна хемартроза, мускулно кървене или кървене в устната кухина	20 - 40	Повтаряйте инфузията на всеки 12 - 24 часа за най-малко 1 ден, докато епизодът на кървене, според усещането за болка, бъде овладян или се постигне оздравяване.
По-голяма хемартроза, мускулно кървене или хематом	30 - 60	Повтаряйте инфузията на всеки 12 - 24 часа за 3 - 4 дни или повече, докато болката и остро инвалидизиране бъдат овладяни.
Животозастрашаващи хеморагии	60 - 100	Повтаряйте инфузията на всеки 8 – 24 часа, докато състоянието се стабилизира.
Хирургична намеса		
Малка хирургична намеса, включително екстракция на зъб	30 - 60	Повтаряйте инфузията на всеки 24 часа за най-малко 1 ден, докато бъде постигнато оздравяване.
Голяма хирургична намеса	80 - 100 (пред- и следоперативно)	Повтаряйте инфузията на всеки 8 - 24 часа, докато раната заздравее достатъчно, след това терапията се продължава за най-малко 7 дни, за да се поддържа активност на фактор VIII от 30% - 60% (IU/dl).

Профилактично лечение

За дългосрочна профилактика при пациенти с тежка хемофилия А, обичайната доза е от 20 до 40 IU фактор VIII на kg телесно тегло, на интервали от 2 до 3 дни. При някои случаи, особено при по-млади пациенти, могат да бъдат необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози.

Педиатрична популация с хемофилия А

Дозирането при хемофилия А при деца и юноши на възраст < 18 години е според телесното тегло и по тази причина обикновено се базира на същите насоки, както при възрастните. В някои случаи може да са необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози. Честотата на приложение трябва винаги да бъде ориентирана към клиничната ефективност в отделния случай.

Наличните към момента данни са описани в точки 4.8 и 5.2.

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при хора в старческа възраст.

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. Разтвореният препарат трябва да се инжектира/влива бавно, интравенозно, със скорост, която създава най-малък дискомфорт на пациента.

Скоростта на инжектиране/инфузиране не трябва да надвишава 6 ml на минута. Пациентът трябва да бъде наблюдаван за всяка реакция от бърз тип. Ако възникне някаква реакция, която може да бъде свързана с приложението на Voncento, скоростта на инжектиране трябва да се намали или приложението да се спре, в зависимост от клиничното състояние на пациента (вж. също така точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Силно се препоръчва всеки път, когато Voncento се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да се записват, за да може да се проследи връзката между пациента и партидата на продукта.

Свръхчувствителност

Възможни са алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Ако възникнат симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да преустановят употребата на лекарствения продукт и да се свържат с техния лекар. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включително копривна треска, генерализирана уртикария, стягане в областта на гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия. В случай на шок, трябва да се спазват настоящите медицински стандарти за лечение на шок.

Вирусна безопасност

Стандартните мерки за предпазване от инфекции в резултат на използването на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донори, скрининг на

индивидуалните дарения и сборната плазма за специфични маркери за инфекция и включване на ефективни производствени стъпки за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, когато се прилага лекарствен продукт, получен от човешка кръв или плазма, възможността за предаване на инфекциозни агенти не може напълно да се изключи. Това се отнася и за неизвестни или новопоявяващи се вируси и други патогени.

Предприетите мерки се смятат за ефективни спрямо вируси с обвивка, като човешкия имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит В (HBV) и вируса на хепатит С (HCV), както и спрямо вируса без обвивка на хепатит А (HAV).

Предприетите мерки може да са ограничени и да нямат ефект срещу вируси без обвивка, като парвовирус В19.

Инфекцията с парвовирус В19 може да бъде сериозна за бременни жени (фетална инфекция) и за индивиди с имунен дефицит или повишена еритропоеза (напр. хемолитична анемия).

При пациенти, приемащи редовно/ многократно продукти с фактор VIII/VWF, получени от човешка плазма, трябва да се обмисли подходяща ваксинация (хепатити А и В).

Болест на von Willebrand

Съществува риск от възникване на тромботични събития, особено при пациенти с известни клинични или лабораторни рискови фактори. Ето защо, рисковите пациенти трябва да бъдат проследявани за ранни признаци на тромбоза. Трябва да се започне профилактика срещу венозен тромбоемболизъм в съответствие с настоящите препоръки.

Когато се използва продукт с VWF, съдържащ FVIII, лекуваният лекар трябва да знае, че продължителното лечение може да доведе до прекомерно повишаване на FVIII:C. При пациенти, получаващи продукти на VWF, съдържащи FVIII, нивата на FVIII:C в плазмата трябва да бъдат проследявани, за да се избегне поддържането на прекалено високи плазмени нива на FVIII:C, което може да повиши риска от тромботични събития, и трябва да се обмислят анти тромботични мерки (вж. също точка 5.2).

Пациенти с VWD, особено тип 3, може да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) към VWF. Ако очакваните нива на активност на VWF:RCo в плазмата не са постигнати или, ако кръвенето не се контролира с подходяща доза, трябва да бъде направено подходящо изследване, за да се определи дали има инхибитори на VWF. При пациенти с високи нива на инхибитори, терапията може да не е ефективна и трябва да се обмислят други терапевтични възможности.

Хемофилия А

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицирания тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 50 дни на експозиция, но продължава цял живот, въпреки че рискът не е чест.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кръвенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Сърдечносъдови събития

При пациенти със съществуващи сърдечносъдови рискови фактори, заместителната терапия с FVIII може да увеличи сърдечносъдовия риск.

Усложнения, свързани с катетъра

Ако е необходим централен венозен катетър (central venous access device, CVAD), трябва да се има предвид рискът от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза в областта на катетъра.

Съдържание на натрий

Опаковките от 250 IU FVIII / 600 IU VWF (5 ml разтворител) и 500 IU FVIII / 1200 VWF IU (5 ml разтворител): съдържат до 14,75 mg (0,64 mmol) натрий на флакон, които отговарят на 0,74 % от препоръчителната от СЗО максимална дневна доза от 2 g натрий за възрастен човек.

Опаковките от 500 IU FVIII / 1200 IU VWF (10 ml разтворител) и 1000 IU FVIII / 2400 VWF IU (10 ml разтворител): съдържат до 29,50 mg (1,28 mmol) натрий на флакон, които отговарят на 1,48 % от препоръчителната от СЗО максимална дневна доза от 2 g натрий за възрастен човек.

Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки се прилагат както за възрастни така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са изследвани взаимодействия на VWF и FVIII с други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с Voncento.

Болест на von Willebrand

Липсва опит в лечението на бременни или кърмещи жени. Voncento трябва да се прилага при бременни или кърмещи жени с дефицит на VWF само ако е строго показан, като се вземе предвид, че раждането води до повишаване на риска от хеморагични събития при тези пациенти.

Хемофилия А

Въз основа на редките случаи на хемофилия А при жени, липсва опит по отношение на лечение по време на бременност и кърмене.

Ето защо, Voncento трябва да се използва по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Voncento не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

По време на лечение с Voncento може да възникнат следните нежелани реакции: свръхчувствителност или алергични реакции, тромбоемболични събития, пирексия, главоболие, дисгеузия и отклонения в чернодробните функционални показатели. Освен това пациентите може да развият инхибитори към FVIII и VWF.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Представената по-долу таблица е в съответствие със системно-органната класификация по MedDRA.

Честотите са оценени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност при всяко групиране на честота.

Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция*	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII Инхибиране на VWF	Нечести (PTPs)** Много чести (PUPs)** С неизвестна честота***
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (включително тахикардия, болка в гърдите, дискомфорт в гърдите и болка в гърба)	Чести
Нарушения на нервната система	Дисгеузия	Нечести
Съдови нарушения	Тромбоемболични събития	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия Главоболие	Чести Много чести
Изследвания	Отклонения в чернодробните функционални показатели	Нечести

* Нежелани събития, оценени като свързани с приложението на Voncento

**Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. PTPs = лекувани преди това пациенти, PUPs=нелекувани преди това пациенти

*** Наблюдавани по време на постмаркетинговото наблюдение, не са наблюдавани в клинични изпитвания

Описание на подбрани нежелани реакции

Свръхчувствителност (алергични реакции)

Наблюдавани са свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и смъдене на мястото на инфузия, студени тръпки, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, сънливост, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в областта на гърдите (включително болка в гърдите и дискомфорт в гърдите), болка в гърба, изтръпване, повръщане, хрипове), които могат в някои случаи да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок).

Инхибиране на FVIII

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с Voncento. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието може да се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Инхибиране на VWF

Пациенти с VWD, особено тип 3, може да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) към VWF. Ако се появят такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. Такива антитела преципитират и могат да се образуват едновременно с анафилактични реакции. Ето защо, пациенти с анафилактична реакция, трябва да бъдат оценени за наличие на инхибитори. При всички такива случаи се препоръчва да бъде осъществен контакт със специализиран център за лечение на хемофилия.

Тромбоемболични събития

При пациенти с VWD съществува риск от възникване на тромбоемболични събития, по-специално при пациенти с известни клинични или лабораторни рискови фактори. При пациенти получаващи продукти с VWF, съдържащи FVIII, поддържането на прекалено високи плазмени нива на FVIII:C може да повиши риска от тромбоемболични събития (вж. също точка 4.4).

За безопасност по отношение на трансмисивни инфекции, вижте точка 4.4.

Педиатрична популация

Честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да бъдат същите, както при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

4.9 Предозиране

Съобщени са пет случая на предозиране от клинични изпитвания. Няма нежелани реакции, свързани с тези съобщения.

Рискът от тромбоемболични събития не може да бъде изключен в случай на голямо предозиране, особено при пациенти с VWD.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства. фактори на кръвосъсирването, фактор на von Willebrand и коагулационен фактор VIII в комбинация. АТС код: B02BD06

Болест на von Willebrand

Екзогенно приложеният, получен от човешка плазма, VWF действа по същия начин, както ендогенния VWF.

Приложението на VWF позволява корекция на хемостатични аномалии, които се проявяват при пациенти, които страдат от дефицит на VWF (VWD), на две нива:

- VWF възстановява адхезията на тромбоцитите към съдовия субендотел на мястото на увреждането на съда (като се свързва, както към съдовия субендотел, така и към тромбоцитната мембрана), осигурявайки първична хемостаза, доказана чрез скъсяване на времето на кървене. Този ефект се проявява незабавно и е известно, че зависи в голяма степен от нивото на полимеризация на протеина.
- VWF води до отложена във времето корекция на асоциирания дефицит на FVIII. Приложен интравенозно, VWF се свързва с ендогенния FVIII (който се произвежда нормално от пациента) и стабилизирайки този фактор предотвратява неговото бързо разграждане. Поради това, приложението на чист VWF (продукт с VWF с ниско ниво на FVIII) възстановява нивото на FVIII:C до нормалното с леко закъснение като вторичен ефект след първата инфузия.
- Прилагането на препарат с VWF, съдържащ FVIII:C, възстановява нивото на FVIII:C до нормалното незабавно след първата инфузия.

Хемофилия А

Екзогенно приложеният, получен от човешка плазма FVIII, действа по същия начин, както ендогенния FVIII.

Комплексът FVIII/VWF се състои от две молекули (FVIII и VWF) с различни физиологични функции. Когато се инфузира на пациент с хемофилия, FVIII се свързва с VWF в кръвообращението на пациента. Активираният FVIII действа като кофактор на активирания фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. След това тромбинът превръща фибриногена във фибрин и може да се образува съсирек. Хемофилия А е свързано с пола, наследствено нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на понижени нива на FVIII и води до профузни кръвоизливи в стави, мускули или вътрешни органи, както спонтанно, така и в резултат на инцидентна или хирургична травма. Чрез заместващо лечение, плазменото ниво на FVIII се повишава, като по този начин временно се коригира дефицитът на фактора и склонността към кръвоизливи.

Трябва да се отбележи, че средногодишната честота на кървене (ABR) не е съпоставима между различни концентрации на фактора и между различни клинични проучвания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Болест на von Willebrand

Фармакокинетиката на Voncento е оценена при пациенти с VWD в състояние без кървене.

Въз основа на фармакокинетично проучване при 12 участници ≥ 12 години с VWD са наблюдавани следните фармакокинетични характеристики за VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB и FVIII:C:

	VWF:RCo			VWF:Ag			VWF:CB			FVIII:C		
Показател	N	медиана	диапазон	N	медиана	диапазон	N	медиана	диапазон	N	медиана	диапазон
Инкрементно възстановяване	12	0,017	0,012-0,021	12	0,018	0,013-0,022	12	0,022	0,015-0,025	12	0,027	0,016-0,036

(IU/ml)/(IU/kg)												
Полуживот (h)	8	11,53	6,05-35,10	12	18,39	11,41-27,01	12	14,54	9,36-25,10	10	23,65	7,69-57,48
AUC ₀₋₇₂ (h*IU/ml)	12	14,46	8,56-37,99	12	33,10	22,65-64,68	12	24,32	14,83-41,14	11	27,85	13,15-66,82
MRT (h)	8	13,25	8,59-25,45	12	24,57	15,28-33,60	12	18,74	11,61-28,57	10	36,57	15,62-85,14
C _{max} (IU/ml)	12	1,48	0,93-3,36	12	2,04	1,52-3,66	12	1,60	1,04-2,66	12	1,00	0,57-1,32
T _{max} (h)	12	0,25	0,25-1,03	12	0,25	0,25-1,00	12	0,25	0,25-1,00	12	1,00	0,25-30,00
C _{min} (IU/ml)	12	0,02	0,00-0,03	12	0,10	0,02-0,17	12	0,05	0,02-0,09	12	0,14	0,03-0,59
Общ клирънс (ml/(h*kg))	12	6,16	3,06-9,32	12	3,74	2,61-4,78	12	3,20	2,32-4,77	11	1,28	0,62-2,47
V _{ss} (ml/kg)	8	68,3	44,7-158,0	12	74,0	64,5-128,4	12	71,0	47,5-93,7	10	47,5	24,8-72,9

AUC = площ под кривата; C_{max} = максимална плазмена концентрация; C_{min} = минимална плазмена концентрация; IU = международна единица; MRT = средно време на престой; N = брой на участниците; t_{max} = време до максимална концентрация; V_{ss} = обем на разпределение в стационарно състояние; VWF:Ag = фактор на von Willebrand:антиген; VWF:CB = фактор на von Willebrand:колагенна връзка; VWF:RCO = фактор на von Willebrand:ристоцетин кофактор; FVIII:C = фактор VIII:коагулант.

Относителното съдържание на VWF мултимери (висока молекулна маса, BMM) във Voncento е средно 86 % в сравнение с нормална човешка плазма (normal human plasma, NHP).

Хемофилия А

Фармакокинетиката на Voncento е оценена при пациенти с хемофилия А в състояние без кървене.

Въз основа на фармакокинетично проучване при 16 участници с хемофилия А на възраст > 12 години, са наблюдавани следните фармакокинетични характеристики за FVIII:C:

	FVIII:C		
Показател	N	медиана	диапазон
Инкрементно възстановяване (IU/ml)/(IU/kg)	16	0,021	0,011-0,032
Полуживот (h)	16	13,74	8,78-18,51
AUC ₀₋₄₈ (h*IU/ml)	16	13,09	7,04-21,79
MRT (h)	16	16,62	11,29-26,31
C _{max} (IU/ml)	16	1,07	0,57-1,57
T _{max} (h)	16	0,50	0,42-4,03
C _{min} (IU/ml)	16	0,06	0,02-0,11
Общ клирънс (ml/(h*kg))	16	3,82	2,30-7,11
V _{ss} (ml/kg)	16	61,2	35,1-113,1

AUC = площ под кривата; C_{max} = максимална плазмена концентрация; C_{min} = минимална плазмена концентрация; IU = международна единица; MRT = средно време на престой; N = брой на участниците; t_{max} = време до максимална концентрация; V_{ss} = обем на разпределение в стационарно състояние; FVIII:C = фактор VIII:коагулант

Педиатрична популация

Болест на von Willebrand

Фармакокинетичните (РК) данни за пациенти с болест на von Willebrand са много подобни на тези, които са наблюдавани в популацията на възрастните.

РК на единична доза от 80 IU VWF:RCo/kg телесно тегло е оценена при педиатрични пациенти на възраст под 12 години с тежка VWD (вж. таблицата по-долу). След инфузия, пиковите концентрации на VWF маркери (VWF:RCo, VWF:Ag и VWF:CB) и FVIII:C се достигат незабавно с медиана на IR от 0,012-0,016 (IU/ml)/(IU/kg) за VWF маркерите и 0,018-0,020 (IU/ml)/(IU/kg) за FVIII:C. Медианата на t_{1/2} на елиминиране на VWF маркерите е между 10,00 и 13,48 часа, докато FVIII:C има по-дълго t_{1/2} между 11,40 и 19,54 часа, което се дължи на ефекта „плато“, който може да представя нетния ефект от намаляващите нива на екзогенния FVIII, в комбинация с увеличаващите се нива на ендогенния FVIII. РК показателите от повторна РК оценка са подобни на тези от началната РК. Експозицията и диспозицията на Voncento са сравними между участници на възраст <6 години и пациенти на възраст 6-12 години.

Начални РК показатели на VWF и FVIII:C, коригирани спрямо изходно ниво, на участници на възраст <6 години (N=9) и възраст 6-12 години (N=5)

Показател	VWF:RCo				VWF:Ag				VWF:CB				FVIII:C			
	N	медиана (диапазон)	N	медиана (диапазон)	N	медиана (диапазон)	N	медиана (диапазон)	N	медиана (диапазон)	N	медиана (диапазон)	N	медиана (диапазон)	N	медиана (диапазон)
	<6 години		6-12 години		<6 години		6-12 години		<6 години		6-12 години		<6 години		6-12 години	
Инкрементно възстановяване (IU/ml)/(IU/kg)	9	0,012 (0,009-0,017)	5	0,016 (0,009-0,017)	9	0,014 (0,007-0,016)	5	0,015 (0,014-0,022)	9	0,014 (0,009-0,017)	5	0,014 (0,010-0,016)	8	0,018 (0,012-0,048)	5	0,020 (0,008-0,026)
Полуживот (h)	5	13,48 (4,13-22,44)	3	11,20 (8,55-11,59)	8	11,15 (7,72-22,36)	5	11,00 (8,61-12,14)	8	10,53 (6,08-15,44)	5	10,00 (7,20-12,11)	4	19,54 (17,96-20,70)	3	11,40 (7,05-32,61)
AUC ₀₋₇₂ (h*IU/ml)	9	7,40 (4,26-17,71)	5	10,44 (3,11-15,85)	9	19,41 (11,71-34,55)	5	21,75 (18,72-27,77)	9	15,49 (11,10-25,30)	5	16,46 (12,84-19,63)	8	15,45 (8,25-32,36)	5	19,81 (1,47-34,82)
MRT (h)	5	16,68 (4,36-32,74)	3	12,99 (8,48-13,03)	8	13,31 (9,03-31,68)	5	13,26 (11,06-15,72)	8	12,87 (7,17-20,96)	5	11,70 (9,19-15,22)	4	25,78 (23,87-28,42)	3	15,92 (6,63-44,40)
C _{max} (IU/ml)	9	1,06 (0,69-1,35)	5	1,30 (0,71-1,34)	9	1,66 (1,22-1,92)	5	1,79 (1,44-2,50)	9	1,44 (1,13-1,93)	5	1,28 (1,23-1,83)	8	0,71 (0,46-1,46)	5	0,57 (0,33-0,96)
T _{max} (h)	9	0,55 (0,50-0,62)	5	0,58 (0,50-0,60)	9	0,55 (0,50-0,62)	5	0,58 (0,50-0,60)	9	0,55 (0,50-0,62)	5	0,58 (0,50-0,60)	8	0,58 (0,50-22,52)	5	0,58 (0,50-0,60)
Общ клирънс (ml/(h*kg))	5	7,30 (2,82-17,32)	3	7,22 (6,14-8,62)	8	5,63 (2,24-13,13)	5	4,93 (4,48-5,10)	8	7,03 (3,66-11,74)	5	6,22 (5,25-7,14)	4	2,46 (1,29-3,87)	3	4,81 (0,96-26,07)
V _{ss} (ml/kg)	5	112,1 (52,3-135,3)	3	80,1 (73,1-93,8)	8	76,8 (70,3-133,5)	5	67,5 (54,6-70,4)	8	84,4 (67,1-113,8)	5	79,7 (54,7-95,9)	4	67,5 (33,1-92,5)	3	76,6 (42,6-172,9)

AUC = площ под кривата; C_{max} = максимална плазмена концентрация; IU = международна единица; MRT = средно време на престой; N = брой на участниците; t_{max} = време за настъпване на максимална концентрация; V_{ss} = обем на разпределение в стационарно състояние; VWF:Ag = фактор на von Willebrand : антиген; VWF:CB = фактор на von Willebrand:колагенна връзка; VWF:RCo = фактор на von Willebrand: ристоцетин кофактор, FVIII:C = фактор VIII:коагулант

Хемофилия А

РК на единична доза от 50 IU FVIII/kg телесно тегло е оценена при 31 педиатрични пациенти на възраст под 12 години с хемофилия А (вж. таблицата по-долу). След инфузия, пиковите концентрации на FVIII:C се достигат незабавно с медиана на IR от приблизително 0,016 (IU/ml)/(IU/kg) за FVIII:C. Медианата на t_{1/2} на елиминиране на FVIII:C е приблизително 10 часа. Фармакокинетичните показатели от повторна фармакокинетична оценка са подобни на

тези от началната РК. Експозицията и диспозицията на Voncento са сравними между участници на възраст <6 години и пациенти на възраст 6-12 години.

Начални РК показатели на FVIII:C, коригирани спрямо изходно ниво, на участници на възраст <6 години (N=15) и възраст 6-12 години (N=16)

Показател	FVIII:C					
	N	медиана	диапазон	N	медиана	диапазон
	<6 години			6-12 години		
Инкрементно възстановяване (IU/ml)/(IU/kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Полуживот (h)	15	9,62	7,75-18,20	16	10,00	8,89-12,50
AUC ₀₋₄₈ (h*IU/ml)	15	8,23	3,96-11,04	16	9,90	6,17-17,62
MRT (h)	15	13,51	7,95-17,38	16	13,89	12,11-17,07
C _{max} (IU/ml)	15	0,75	0,46-0,94	16	0,84	0,51-1,21
T _{max} (h)	15	0,58	0,53-0,58	16	0,58	0,50-1,00
Тотален клирънс (mL/(h*kg))	15	6,22	4,22-11,34	16	4,88	2,54-7,74
V _{ss} (mL/kg)	15	75,3	63,8-197,2	16	71,9	42,1-109,3

AUC = площ под кривата; C_{max} = максимална плазмена концентрация; C_{min} = минимална плазмена концентрация; IU = международна единица; MRT = средно време на престой; N = брой на участниците; t_{max} = време до максимална концентрация; V_{ss} = обем на разпределение в стационарно състояние; FVIII:C = фактор VIII:коагулант

5.3 Предклинични данни за безопасност

Voncento съдържа активните съставки FVIII и VWF, които са получени от човешка плазма и действат като ендогенните съставки на плазмата. Не може да се проведат предклинични изпитвания с многократно приложение (хронична токсичност, канцерогенност и мутагенност) при конвенционални животински модели, поради развитието на антитела след приложение на хетерогенни човешки протеини.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Калциев хлорид
Човешки албумин
Натриев хлорид
Натриев цитрат
Захароза
Трометамол

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, разредители или разтворители, с изключения на тези, описани в точка 6.1.

6.3 Срок на годност

3 години

Химичната и физична стабилност в периода на употреба е доказана за 8 часа при стайна температура (под 25°C). От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение в периода на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

Да не се замразява. Флаконът да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Voncento 250 IU FVIII / 600 IU VWF прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор
Прах (250 IU/600 IU) във флакон (стъкло тип I), със запушалка (гума), диск (пластмаса) и капачка (алуминий).

5 ml разтворител във флакон (стъкло тип I), със запушалка (гума), диск (пластмаса) и капачка (алуминий).

Една опаковка съдържа:

- 1 флакон с прах
- 1 флакон с 5 ml вода за инжекции
- 1 филтърно трансферно устройство 20/20

Една вътрешна кутия съдържа:

- 1 спринцовка от 10 ml за еднократна употреба
- 1 набор за венепункция
- 2 тампона, напоени със спирт
- 1 нестерилна лепенка

Voncento 500 IU FVIII / 1200 IU VWF прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор
Прах (500 IU/1200 IU) във флакон (стъкло тип I), със запушалка (гума), диск (пластмаса) и капачка (алуминий).

10 ml разтворител във флакон (стъкло тип I), със запушалка (гума), диск (пластмаса) и капачка (алуминий).

Една опаковка съдържа:

- 1 флакон с прах
- 1 флакон с 10 ml вода за инжекции
- 1 филтърно трансферно устройство 20/20

Една вътрешна кутия съдържа:

- 1 спринцовка от 10 ml за еднократна употреба
- 1 набор за венепункция
- 2 тампона, напоени със спирт
- 1 нестерилна лепенка

Voncento 500 IU FVIII / 1200 IU VWF прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор
Прах (500 IU/1200 IU) във флакон (стъкло тип I), със запушалка (гума), диск (пластмаса) и капачка (алуминий).

5 ml разтворител във флакон (стъкло тип I), със запушалка (гума), диск (пластмаса) и капачка (алуминий).

Една опаковка съдържа:

- 1 флакон с прах

- 1 флакон с 5 ml вода за инжекции
- 1 филтърно трансферно устройство 20/20
- Една вътрешна кутия съдържа:
- 1 спринцовка от 10 ml за еднократна употреба
- 1 набор за венепункция
- 2 тампона, напоени със спирт
- 1 нестерилна лепенка

Voncento 1000 IU FVIII / 2400 IU VWF прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор
 Прах (1000 IU/2400 IU) във флакон (стъкло тип I), със запушалка (гума), диск (пластмаса) и капачка (алуминий).
 10 ml разтворител във флакон (стъкло тип I), със запушалка (гума), диск (пластмаса) и капачка (алуминий).

- Една опаковка съдържа:
- 1 флакон с прах
 - 1 флакон с 10 ml вода за инжекции
 - 1 филтърно трансферно устройство 20/20
- Една вътрешна кутия съдържа:
- 1 спринцовка от 10 ml за еднократна употреба
 - 1 набор за венепункция
 - 2 тампона, напоени със спирт
 - 1 нестерилна лепенка

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

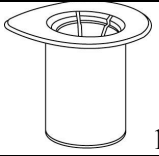
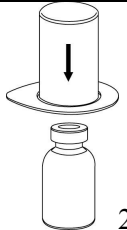
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

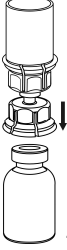
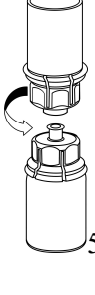
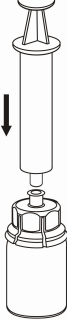
Общи инструкции

Разтворът трябва да е бистър или леко опалесциращ. След филтриране/изтегляне (вж. по-долу), разтвореният продукт трябва да се провери визуално за частици и промяна в цвета преди приложение. Не използвайте разтвори, които са мътни или все още имат утайка или частици. Разтварянето и изтеглянето трябва да се извършват в асептични условия.

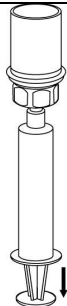
Разтваряне

Оставете разтворителя да достигне стайна температура. Уверете се, че отчупващите се капачета на флакона с прах и флакона с разтворител са отстранени, запушалките са третираны с антисептичен разтвор и са оставени да изсъхнат преди да отворите опаковката на Mix2Vial.

 1	1. Отворете опаковката на Mix2Vial, като отлепите покритието. Не изваждайте Mix2Vial от блистерната опаковка!
 2	2. Поставете флакона с разтворителя на гладка, чиста повърхност и го хванете здраво. Вземете Mix2Vial заедно с блистерната опаковка и въведете заострената част на синия край на адаптера право надолу в запушалката на флакона.

	3. Внимателно отстранете блистерната опаковка на устройството Mix2Vial като я хванете за ръба и издърпате вертикално нагоре. Уверете се, че сте отстранили само блистерната опаковка, а не и устройството Mix2Vial.
	4. Поставете флакона с продукта на гладка и стабилна повърхност. Обърнете флакона с разтворителя с прикрепеното към него устройство Mix2Vial и въведете заострената част на прозрачния край на адаптера право надолу в запушалката на флакона с продукт. Разтворителят автоматично ще изтече във флакона с продукта.
	5. С едната ръка хванете тази част на устройството Mix2Vial, която е от страната на продукта, а с другата ръка - частта, която е от страната на разтворителя, и внимателно развийте обратно на часовниковата стрелка, разделяйки устройството на две части, за да избегнете образуването на пяна при разтваряне на праха. Изхвърлете флакона от разтворителя, с прикрепения към него син Mix2Vial адаптер.
	6. Внимателно завъртете флакона с продукта с прикрепения към него прозрачен адаптер, докато веществото се разтвори напълно. Не разклащайте.
	7. Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка. Като държите флакона с продукта изправен, свържете спринцовката към Luer Lock накрайника на Mix2Vial като завиете по часовниковата стрелка. Инжектирайте въздух във флакона с продукта.

Изтегляне и приложение

	8. При натиснато бутало на спринцовката, обърнете системата обратно и изтеглете разтвора в спринцовката като бавно изтеглете буталото.
---	---

	9. След като разтворът е прехвърлен в спринцовката, хванете здраво тялото на спринцовката (като държите буталото насочено надолу) и разкачете прозрачния Mix2Vial адаптер от спринцовката като развиете обратно на часовниковата стрелка.
---	--

За injectирането на Voncento трябва да се използват само предоставените набори за приложение, защото лечението може да е неуспешно вследствие на абсорбция на FVIII по вътрешните повърхности на някои инжекционни/инфузионни набори.

В случай, че е необходим голям обем Voncento, е възможно да се изтеглят няколко флакона Voncento чрез наличен на пазара инфузионен набор (напр. инфузионна помпа за интравенозно приложение на лекарствени продукти). При тези случаи, обаче, първоначално приготвеният разтвор Voncento не трябва да се разрежда повече.

Приложете разтвора бавно интравенозно (вж. точка 4.2), като внимавате в пълната с продукт спринцовката, да не навлиза кръв.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/857/001
EU/1/13/857/002
EU/1/13/857/003
EU/1/13/857/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 август 2013 г.
Дата на последно подновяване: 26 април 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активните вещества

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3014 Bern
Швейцария

CSL Behring (Australia) Pty Ltd
189-209 Camp Road
Broadmeadows
Victoria 3047
Австралия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от шест месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
Картонена опаковка 250 IU/600 IU

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voncento 250 IU FVIII /600 IU VWF (5 ml разтворител) прах и разтворител за
инжекционен/инфузионен разтвор
човешки коагулационен фактор VIII/човешки фактор на von Willebrand

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

човешки коагулационен фактор VIII 250 IU
човешки фактор на von Willebrand 600 IU

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: калциев хлорид, човешки албумин, натриев хлорид, натриев цитрат,
захароза, трометамол. За допълнителна информация, прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

1 флакон с прах
1 флакон с 5 ml вода за инжекции
1 филтърно трансферно устройство 20/20
Една вътрешна кутия съдържа:
1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml
1 набор за венепункция
2 тампона, напоени със спирт
1 нестерилна лепенка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C. Да не се замразява.
Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/857/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Voncento 250 IU/600 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР- ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР-ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**
Флакон с прах 250 IU/600 IU

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Voncento 250 IU FVIII /600 IU VWF прах за инжекционен/инфузионен разтвор
За i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

коагулационен фактор VIII 250 IU
фактор на von Willebrand 600 IU

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**
Етикет на флакон с разтворител 5 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
Картонена опаковка 500 IU/1200 IU

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voncento 500 IU FVIII /1200 IU VWF (10 ml разтворител) прах и разтворител за
инжекционен/инфузионен разтвор
човешки коагулационен фактор VIII/човешки фактор на von Willebrand

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

човешки коагулационен фактор VIII 500 IU
човешки фактор на von Willebrand 1200 IU

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: калциев хлорид, човешки албумин, натриев хлорид, натриев цитрат,
захароза, трометамол. За допълнителна информация, прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор
1 флакон с прах
1 флакон с 10 ml вода за инжекции
1 филтърно трансферно устройство 20/20
Една вътрешна кутия съдържа:
1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml
1 набор за венепункция
2 тампона, напоени със спирт
1 нестерилна лепенка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C. Да не се замразява.
Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/857/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Voncento 500 IU/1200 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР- ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР-ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**
Флакон с прах 500 IU/1200 IU

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Voncento 500 IU FVIII /1200 IU VWF прах за инжекционен/инфузионен разтвор
За i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

коагулационен фактор VIII 500 IU
фактор на von Willebrand 1200 IU

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакон с разтворител 10 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
Картонена опаковка 500 IU/1200 IU

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voncento 500 IU FVIII /1200 IU VWF (5 ml разтворител) прах и разтворител за
инжекционен/инфузионен разтвор
човешки коагулационен фактор VIII/човешки фактор на von Willebrand

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

човешки коагулационен фактор VIII 500 IU
човешки фактор на von Willebrand 1200 IU

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: калциев хлорид, човешки албумин, натриев хлорид, натриев цитрат,
захароза, трометамол. За допълнителна информация, прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор
1 флакон с прах
1 флакон с 5 ml вода за инжекции
1 филтърно трансферно устройство 20/20
Една вътрешна кутия съдържа:
1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml
1 набор за венепункция
2 тампона, напоени със спирт
1 нестерилна лепенка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C. Да не се замразява.
Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/857/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Voncento 500 IU/1200 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР- ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР-ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**
Флакон с прах 500 IU/1200 IU

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Voncento 500 IU FVIII /1200 IU VWF прах за инжекционен/инфузионен разтвор
За i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

коагулационен фактор VIII 500 IU
фактор на von Willebrand 1200 IU

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**
Етикет на флакон с разтворител 5 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
Картонена опаковка 1000 IU/2400 IU

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voncento 1000 IU FVIII /2400 IU VWF (10 ml разтворител) прах и разтворител за
инжекционен/инфузионен разтвор
човешки коагулационен фактор VIII/човешки фактор на von Willebrand

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

човешки коагулационен фактор VIII 1000 IU
човешки фактор на von Willebrand 2400 IU

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: калциев хлорид, човешки албумин, натриев хлорид, натриев цитрат,
захароза, трометамол. За допълнителна информация, прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

1 флакон с прах
1 флакон с 10 ml вода за инжекции
1 филтърно трансферно устройство 20/20
Една вътрешна кутия съдържа:
1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml
1 набор за венепункция
2 тампона, напоени със спирт
1 нестерилна лепенка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C. Да не се замразява.
Съхранявайте флаконите картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/857/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Voncento 1000 IU/2400 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР- ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР-ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**
Флакон с прах 1000 IU/2400 IU

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Voncento 1000 IU FVIII /2400 IU VWF прах за инжекционен/инфузионен разтвор
За i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

коагулационен фактор VIII 1000 IU
фактор на von Willebrand 2400 IU

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакон с разтворител 10 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
Кутия на набора за приложение (вътрешна кутия)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Набор за приложение

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

-неприложимо-

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

-неприложимо-

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

-неприложимо-

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

-неприложимо-

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

-неприложимо-

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

-неприложимо-

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

-неприложимо-

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

-неприложимо-

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

-неприложимо-

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

-неприложимо-

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

-неприложимо-

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

-неприложимо-

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

-неприложимо-

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Voncento 250 IU FVIII /600 IU VWF (5 ml разтворител) прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор
Voncento 500 IU FVIII / 1200 IU VWF (10 ml разтворител) прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор
Voncento 500 IU FVIII / 1200 IU VWF (5 ml разтворител) прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор
Voncento 1000 IU FVIII / 2400 IU VWF (10 ml разтворител) прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор
човешки коагулационен фактор VIII (Human coagulation factor VIII)
човешки фактор на von Willebrand (Human von Willebrand factor)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Voncento и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Voncento
3. Как да използвате Voncento
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Voncento
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1.Какво представлява Voncento и за какво се използва

Продуктът е получен от човешка плазма (течната съставка на кръвта) и съдържа активни вещества, наречени човешки коагулационен фактор VIII (FVIII) и човешки фактор на фон Вилебранд (von Willebrand factor, VWF).

Voncento се използва при всички възрастови групи за предотвратяване или за спиране на кървене, причинено от липсата на VWF при болест на фон Вилебранд и липсата на FVIII при хемофилия А. Voncento се използва, само когато лечението с друго лекарство, самостоятелно приложен дезмопресин, не е ефективно или не може да бъде прилагано.

VWF и FVIII участват в съсирването на кръвта. Липсата на който и да е от двата фактора означава, че кръвта не се съсирва толкова бързо, колкото би трябвало и има повишена склонност към кървене. Заместването на VWF и FVIII от Voncento временно ще поправи механизма на съсирване на кръвта.

Тъй като Voncento съдържа както FVIII така и VWF, важно е да се знае от кой фактор се нуждаете най-много. Ако имате хемофилия А, Вашият лекар ще Ви предпише Voncento, с определения брой единици FVIII. Ако страдате от болестта на фон Вилебранд, Вашият лекар ще Ви предпише Voncento, с определения брой единици VWF.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Voncento

Не използвайте Voncento

- ако сте алергични към VWF или FVIII или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Проследимост

Силно се препоръчва всеки път, когато се прилага Voncento, да записвате датата на прилагане, номера на партидата и инжектирания обем във Вашия дневник на лечението.

Говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт преди да използвате Voncento.

- Възможно е развитието на алергични реакции (реакции на свръхчувствителност). **Ако възникнат симптоми на свръхчувствителност, трябва незабавно да спрете употребата на лекарството и да се свържете с Вашия лекар.** Вашият лекар трябва да Ви информира за **ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност.** Това включва копривна треска, генерализиран кожен обрив, стягане в областта на гърдите, хрипове, спадане на кръвното налягане и анафилаксия (сериозна алергична реакция, която причинява тежко затруднение в дишането или замайване).
- Образоването на **инхибитори** (антитела) е известно усложнение, което може да възникне по време на лечението с всички лекарства, съдържащи фактор VIII; Тези инхибитори, особено във високи нива спират правилното действие на лечението и Вие или детето Ви ще бъдете внимателно проследявани за развитие на тези инхибитори. Ако кръвенето при Вас или това при Вашето дете не се контролира с Voncento, незабавно информирайте Вашия лекар.
- Ако са Ви казали, че страдате от сърдечно заболяване или сте в рискова група за сърдечно заболяване, уведомете Вашия лекар или фармацевт.
- Ако за приложението на Voncento имате нужда от централен венозен катетър (central venous access device, CVAD), Вашият лекар трябва да има предвид риска от усложнения, свързани с CVAD, включително локални инфекции, попадане на бактерии в кръвта (бактериемия) и образуването на кръвен съсирек в кръвоносния съд (тромбоза) на мястото, на което е поставен катетъра.
- Болест на фон Вилебранд
Ако имате известен риск за образуване на кръвни съсиреци трябва да бъдете проследявани за ранни признаци на тромбоза (образуване на кръвни съсиреци). Вашият лекар трябва да Ви приложи лечение за предотвратяване на тромбоза.

Вирусна безопасност

Когато лекарствени продукти се приготвят от човешка кръв или плазма, от производителя се въвеждат определени мерки за предотвратяване на предаването на инфекции от пациент на пациент. Те включват:

- внимателен подбор на донорите на кръв и плазма, за да е сигурно, че са изключени тези, при които има риск да носят инфекции;
- изследване на всяка единица дарена кръв и сборната плазма за признаци на вируси/инфекции;
- включване на стъпки при обработването на кръвта или плазмата, които да инактивират или отстранят вирусите.

Въпреки тези мерки, когато се прилагат лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, възможността от предаване на инфекция не може да бъде напълно изключена. Това се отнася също и за всички неизвестни или новопоявяващи се вируси или други видове инфекции.

Предприетите мерки се смятат за ефективни спрямо така наречените вируси с „обвивка” като човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ, вирус на СПИН), вируса на хепатит В и вируса на хепатит С (които причиняват възпаление на черния дроб), както и спрямо вируса без обвивка на хепатит А (който също причинява възпаление на черния дроб).

Предприетите мерки може да са ограничена и да нямат ефект срещу вируси без обвивка като парвовирус В19.

Инфекцията с парвовирус В19 може да бъде сериозна

- за бременни жени (поради това, че съществува риск от инфектиране на плода) и
- за хора с отслабена имунна система или повишено производство на червени кръвни клетки, поради някои видове анемия (напр. сърповидно-клетъчна анемия или хемолитична анемия).

Вашият лекар може да Ви препоръча да обмислите ваксиниране срещу хепатит А и В, ако редовно/многократно получавате лекарства, получени от човешка плазма, като Voncento.

Деца и юноши

Изброените предупреждения и предпазни мерки се прилагат за деца и юноши.

Други лекарства и Voncento

- Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.
- По време на бременност или кърмене, Voncento трябва да се прилага, само ако това е абсолютно необходимо.

Шофиране и работа с машини

Voncento не засяга способността за шофиране или работа с машини.

Voncento съдържа натрий

Опаковките от 250 IU FVIII /600 IU VWF (5 ml разтворител) и 500 IU FVIII /1200 IU VWF (5 ml разтворител) съдържат до 14,75 mg натрий на флакон (основен компонент на готварската/трапезната сол). Това отговаря на 0,74 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Опаковките от 500 IU FVIII /1200 IU VWF (10 ml разтворител) и 1000 IU FVIII /2400 IU VWF (10 ml разтворител) съдържат до 29,50 mg натрий на флакон (основен компонент на готварската/трапезната сол). Това отговаря на 1,48 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате Voncento

Вашето лечение трябва да бъде наблюдавано от лекар с опит в лечението на нарушения на кръвосъсирването.

Ако Вашият лекар мисли, че Вие можете да прилагате Voncento самостоятелно, ще Ви бъдат предоставени подходящи инструкции от Вашия лекар. Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.

Доза

Количеството VWF и FVIII, от което се нуждаете, и продължителността на лечението зависят от:

- тежестта на Вашето заболяване
- мястото и интензивността на кървенето
- Вашето клинично състояние
- Вашето телесно тегло

(вижте също раздел „Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти”).

Ако Ви е предписано да използвате Voncento за домашно лечение, Вашият лекар ще се увери, че Ви е показано как да го инжектирате и колко да използвате.

Следвайте инструкциите, дадени Ви от Вашия лекар.

Употреба при деца и юноши

Дозирането при деца и юноши на възраст < 18 години е според телесното тегло и заради това обикновено се базира на същите насоки, както при възрастни. В някои случаи, особено при по-млади пациенти, може да са необходими по-високи дози.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Voncento

Съобщени са пет случая на предозиране от клинични изпитвания. Няма нежелани реакции, свързани с тези съобщения. Рискът от образуване на кръвни съсиреци (тромбоза) не може да бъде изключен, в случай на изключително висока доза особено при пациенти с болест на фон Вилебранд.

Ако сте пропуснали да използвате Voncento

- Поставете веднага Вашата следваща доза и продължете на редовни интервали, както Ви е посъветвал Вашия лекар.
- Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Voncento

Не спирайте употребата на Voncento без да се консултирате с Вашия лекар.

Разтваряне и прилагане

Общи инструкции

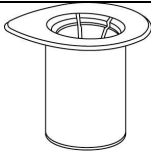
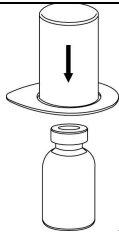
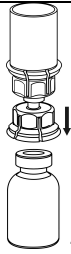
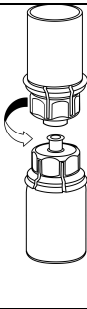
- Прахът трябва да се смеси с разтворителя (течността) и да се изтегли от флакона в асептични условия.
- Voncento не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, разредители или разтворители, с изключение на тези, посочени в точка 6.
- Приготвеният разтвор трябва да е бистър или леко опалесциращ, т.е. може да проблясва, когато се държи срещу светлината, но не трябва да съдържа видими частици. След филтриране или изтегляне (вижте по-долу), разтворът трябва да се прегледа визуално преди да бъде използван. Не използвайте разтвора, ако е видимо мътен или ако съдържа утайка или частици.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания и по начина, указан от Вашият лекар.

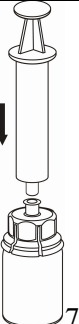
Разтваряне

Без да отваряте флаконите, затоплете праха Voncento и течността до стайна или телесна температура. Това може да се направи като оставите флаконите на стайна температура за около час или като ги държите в ръце няколко минути.

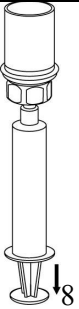
НЕ излагайте флаконите на директна топлина. Флаконите не трябва да се загряват над телесната температура (37 °C).

Внимателно отстранете защитните капачета на флаконите и почистете откритите гумени запушалки с тампон, напоен със спирт. Оставете флаконите да изсъхнат преди да отворите опаковката на Mix2Vial (която съдържа филтърното устройство за прехвърляне), после следвайте инструкциите, дадени по- долу.

 1	1. Отворете опаковката на Mix2Vial, като отлепите покритието. Не изваждайте Mix2Vial от блистерната опаковката!
 2	2. Поставете флакона с разтворителя на гладка, чиста повърхност и го хванете здраво. Вземете Mix2Vial заедно с блистерната опаковка и въведете заострената част на синия край на адаптера право надолу в запушалката на флакона.
 3	3. Внимателно отстранете блистерната опаковката на устройството Mix2Vial, като я хванете за ръба и издърпате вертикално нагоре. Уверете се, че сте отстранили само блистерната опаковката, а не и устройството Mix2Vial.
 4	4. Поставете флакона с продукта на гладка и стабилна повърхност. Обърнете флакона с разтворителя с прикрепеното към него устройство Mix2Vial и въведете заострената част на прозрачния край на адаптера право надолу в запушалката на флакона с продукт. Разтворителят автоматично ще изтече във флакона с продукта.
 5	5. С едната ръка хванете тази част на устройството Mix2Vial, която е от страната на продукта. С другата ръка хванете частта, която е от страната на разтворителя, и внимателно развийте обратно на часовниковата стрелка, разделяйки устройството на две части, , за да избегнете образуването на пена при разтваряне на праха. Изхвърлете флакона от разтворителя, с прикрепения към него син Mix2Vial адаптер.
 6	6. Внимателно завъртете флакона с продукта с прикрепения към него прозрачен адаптер, докато веществото се разтвори напълно. Не разклащайте.

	7. Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка. Като държите флакона с продукта изправен, свържете спринцовката към Luer Lock накрайника на Mix2Vial като завиете по часовниковата стрелка. Инжектирайте въздух във флакона с продукта.
---	---

Изтегляне и приложение

	8. При натиснато бутало на спринцовката, обърнете системата обратно и изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно изтеглите буталото.
	9. След като разтворът е прехвърлен в спринцовката, хванете здраво тялото на спринцовката (като държите буталото насочено надолу) и разкачете прозрачния Mix2Vial адаптер от спринцовката като развиете обратно на часовниковата стрелка.

Използвайте набора за венепункция, който е доставен с продукта, за да въведете иглата във вената. Оставете кръвта да потече до края на тръбичката. Прикрепете спринцовката към заключващия край с нарязи на комплекта за венепункция. Препоръчва се използването на пластмасова спринцовка за еднократна употреба, тъй като разтвори от този тип проявяват склонност да залепват към матовата стъклена повърхност на изцяло стъклените спринцовки. **Инжектирайте/инфузирайте приготвения разтвор бавно (със скорост не повече от 6 ml/min) във вената**, следвайки инструкциите, дадени Ви от Вашия лекар. Внимавайте да не проникне кръв в спринцовката, съдържаща продукта.

В случай, че е необходим голям обем Voncento, е възможно да се изтеглят няколко флакона Voncento чрез наличен на пазара инфузионен набор (напр. инфузионна помпа за интравенозно приложение на лекарства). При тези случаи, обаче, първоначално приготвеният разтвор Voncento не трябва да се разрежда повече.

Проверете сами за нежелани лекарствени реакции, които могат да се проявят незабавно. Ако имате някакви нежелани лекарствени реакции, които могат да бъдат свързани с приложението на Voncento, инжектирането или инфузията трябва да се прекратят (вижте също точка 2).

Ако имате някакви допълнителни въпроси във връзка с използването на това лекарство, попитайте Вашият лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Voncento може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Моля, свържете се незабавно с Вашия лекар ако:

- **забележите някакви симптоми на алергични реакции**
В някои случаи те може да прогресират до тежка алергична реакция (анафилаксия), причиняваща тежък задух, замаяност или шок. Алергичните реакции може да включват следните симптоми: Подуване на лицето, езика, устата или гърлото, затруднение при дишане и преглъщане, копривна треска, хриптене, парене и смъдене на мястото на инфузията, втрисане, зачервяване, кожен обрив по цялото тяло, главоболие, спадане на кръвното налягане, безпокойство, ускорена сърдечна дейност, стягане в областта на гърдите (включително болка в гърдите и дискомфорт в гърдите), болка в гърба, умора (летаргия), гадене, повръщане, изтръпване.
- **забележите, че лекарството е спряло да действа правилно (кървенето не е спряло).**
При деца, които преди това не са били лекувани с лекарства, съдържащи фактор VIII, може да се образуват инхибиторни антитела (вижте точка 2) много често (повече от 1 на 10 пациенти); но при пациентите, които са получавали предишно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение), рискът е нечест (по-малко от 1 на 100 пациенти). Ако това се случи, Вашите лекарства или тези на Вашето дете може да спрат да действат както трябва и Вие или Вашето дете може да получите продължително кървене. Може да развиете инхибитори (неутрализиращи антитела) към VWF и в този случай VWF повече няма да действа правилно.
- **забележите някакви симптоми на нарушено оросяване на крайниците (напр. студени и бледи крайници) или жизненоважни органи (напр. силна болка в гърдите)**
Съществува риск от образуване на кръвни съсиреци (тромбоза), особено при пациенти с известни рискови фактори (вж. също точка 2).

Следните нежелани реакции са наблюдавани *много често* (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Главоболие

Следните нежелани реакции са наблюдавани *често* (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Повишаване на телесната температура

Следните нежелани реакции са наблюдавани *нечесто* (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Промяна във вкуса (дисгеузия)
- Отклонения във функционалните чернодробни показатели

Нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции при деца и юноши се очаква да бъдат същите като при възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Voncento

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка.
- Да не се съхранява над 25 °C.
- Да не се замразява.
- Voncento не съдържа консервант, така че разтвореният продукт трябва да бъде използван веднага.
- Ако разтвореният продукт не се приложи незабавно, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Voncento

Активното вещество е:

250 IU FVIII и 600 IU VWF на флакон; след разтваряне с 5 ml вода за инжекции приблизително 50 IU/ml FVIII и 120 IU/ml VWF.

500 IU FVIII и 1200 IU VWF на флакон; след разтваряне с 10 ml вода за инжекции приблизително 50 IU/ml FVIII и 120 IU/ml VWF.

500 IU FVIII и 1200 IU VWF на флакон; след разтваряне с 5 ml вода за инжекции приблизително 100 IU/ml FVIII и 240 IU/ml VWF.

1000 IU FVIII и 2400 IU VWF на флакон; след разтваряне с 10 ml вода за инжекции приблизително 100 IU/ml FVIII и 240 IU/ml VWF.

Вижте точка „Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти” за допълнителна информация.

Другите съставки са:

Калциев хлорид, човешки албумин, натриев хлорид, натриев цитрат, захароза, трометамол.

Вижте точка 2 „Voncento съдържа натрий“.

Разтворител: Вода за инжекции

Как изглежда Voncento и какво съдържа опаковката

Voncento се доставя като бял прах и разтворител за инжекции/инфузии.

Приготвеният разтвор трябва да е бистър или леко опалесциращ, т.е. може да проблясва, когато се държи срещу светлината, но не бива да съдържа видими частици.

Първичната опаковка на продукта и флакона с разтворител са стъклени флакони с гумена запушалка, пластмасов диск и алуминиева капачка.

Опаковки

Една опаковка с 250 IU/600 IU или 500 IU/1200 IU съдържа:

- 1 флакон с прах
- 1 флакон с 5 ml вода за инжекции
- 1 филтърно трансферно устройство 20/20
- Една вътрешна кутия съдържа:
 - 1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml
 - 1 набор за венепункция
 - 2 тампона, напоени със спирт
 - 1 нестерилна лепенка

Една опаковка с 500 IU/1200 IU или 1000 IU/2400 IU съдържа:

- 1 флакон с прах
- 1 флакон с 10 ml вода за инжекции
- 1 филтърно трансферно устройство 20/20

Една вътрешна кутия съдържа:

- 1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml
- 1 набор за венепункция
- 2 тампона, напоени със спирт
- 1 нестерилна лепенка

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20 (BE)

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel.: +36 1 213 4290

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 76 523 6045

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

Polska

CSL Behring sp. z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

France

CSL Behring S.A.
Tél: + 33 -(0)-1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum Healthcare S.R.L.
Tel: +40 21 322 0171

Slovenija

Emmes Biopharma Global s.r.o. Tel: + 386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring Slovakia s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/YYYY}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Дозировка**Болест на фон Вилебранд**

Важно е дозата да се изчисли чрез използване на определения брой IU на VWF:RCo. Обикновено 1 IU/kg VWF:RCo повишава циркулиращото ниво на VWF:RCo с 0,02 IU/ml (2%).

Трябва да се постигнат нива на VWF:RCo от > 0,6 IU/ml (60%) и на FVIII:C > 0,4 IU/ml (40%).

Лечение при необходимост

Обикновено за постигане на хемостаза се препоръчват 40 – 80 IU/kg VWF (VWF:RCo), съответстващи на 20 – 40 IU FVIII:C/kg телесно тегло (тг).

Може да е необходима първоначална доза от 80 IU/kg VWF:RCo особено при пациенти с VWD тип 3, при които поддържането на адекватни нива може да изисква по-големи дози, отколкото при други типове болест на фон Вилебранд.

Превенция на хеморагия, в случай на операция:

За превенция на прекомерно кървене по време на или след хирургична операция приложението трябва да започне 1 - 2 часа преди хирургичната процедура.

Подходяща доза трябва да бъде приложена отново на всеки 12 - 24 часа. Дозата и продължителността на лечението зависят от клиничното състояние на пациента, вида и тежестта на кървенето, както и от нивата на VWF:RCo и FVIII:C.

Когато се използва продукт с VWF, съдържащ FVIII, лекуващият лекар трябва да е наясно, че продължителното лечение може да доведе до прекалено повишаване на FVIII:C. След 24 - 48 часа лечение, за да се избегне прекомерно повишаване на FVIII:C, трябва да се обмисли намаляване на дозите и/или удължаване на интервала между дозите, или употребата на продукт с VWF, който съдържа ниско ниво на FVIII.

Профилактично лечение

За дългосрочна профилактика на пациенти с болест на фон Вилебранд, трябва да се обмисли доза от 25 – 40 IU VWF:RCo/kg телесно тегло с честота от 1 до 3 пъти седмично. При пациенти с гастроинтестинално кървене или обилна менструация, може да са необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози. Дозата и продължителността на лечението зависят от клиничното състояние на пациента, както и от плазмените нива на VWF:RCo и FVIII:C.

Педиатрична популация с болест на фон Вилебранд

Лечение на кървене

Обикновено за лечение на кървене при педиатрични пациенти се препоръчват 40 – 80 IU/kg фактор на von Willebrand (VWF:RCo), съответстващи на 20 – 40 IU FVIII:C/kg телесно тегло (тг).

Профилактично лечение

При пациенти на възраст от 12 до 18 години: За изчисляване на дозата се използват същите указания както за възрастни пациенти.

Пациенти на възраст <12 години: Въз основа на резултати от клинично проучване, в което педиатричните пациенти на възраст под 12 години са показали, че имат по-ниска експозиция на VWF, трябва да се обмисли профилактична доза в границите 40 – 80 IU VWF:RCo/kg телесно тегло от 1 до 3 пъти седмично.

Дозата и продължителността на лечението зависят от клиничното състояние на пациента, както и от техните плазмени нива на VWF:RCo и FVIII:C.

Хемофилия А

Важно е дозата да се изчисли, като се използват определения брой IU на FVIII:C.

Дозата и продължителността на заместващата терапия зависи от тежестта на дефицита на FVIII, от мястото и степента на кървене, и от клиничното състояние на пациента.

Броят на приложените единици от фактор VIII е изразен в международни единици (IU), което е свързано с настоящия стандарт на СЗО за концентрати на продукти с фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазма е изразена или в проценти (по отношение на нормална човешка плазма) или за предпочитане в международни единици IU (по отношение на международен стандарт за фактор VIII в плазма).

Активността на 1 IU FVIII отговаря на количеството фактор VIII в 1 ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза от фактор VIII се основава на емпиричното откритие, че 1 IU фактор VIII на kg телесно тегло повишава активността на фактор VIII в плазмата с около

2% от нормалната активност (*in vivo* възстановяване 2 IU/dl). Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула:

Необходими единици = телесно тегло [kg] x желаното повишаване на фактор VIII [% или IU/dl] x 0,5.

Количеството, което се прилага и честотата на приложение трябва винаги да бъдат ориентирани към клиничната ефективност в индивидуалния случай.

В следните случаи на хеморагии, активността на фактор VIII не бива да спада под дадено ниво на плазмена активност (в % от нормалната или IU/dl) в съответния период. Следната таблица може да бъде използвана като насока за дозиране при епизоди на кървене и операция.

Степен на хеморагия/ Вид хирургична процедура	Необходимо ниво на FVIII (% или IU/dl)	Честота на приложение (часове)/ Продължителност на лечение (дни)
Хеморагия		
Ранна хемартроза, мускулно кървене или кървене в устната кухина	20 - 40	Повтаряйте инфузията на всеки 12 - 24 часа за най-малко 1 ден, докато епизодът на кървене, според усещането за болка, бъде овладян или се постигне оздравяване.
По-голяма хемартроза, мускулно кървене или хематом	30 - 60	Повтаряйте инфузията на всеки 12 - 24 часа за 3 - 4 дни или повече, докато болката и остроото инвалидизиране бъдат овладяни.
Животозастрашаващи хеморагии	60 - 100	Повтаряйте инфузията на всеки 8 - 24, докато състоянието се стабилизира.
Хирургична намеса		
Малка хирургична намеса, включително екстракция на зъб	30 - 60	Повтаряйте инфузията на всеки 24 часа за най-малко 1 ден, докато бъде постигнато излекуване.
Голяма хирургична намеса	80 - 100 (пред-и и следоперативно)	Повтаряйте инфузията на всеки 8 - 24 часа, докато раната заздравее достатъчно, след това терапията се продължава за най-малко 7 дни, за да се поддържа активност на фактор VIII от 30% - 60% (IU/dl).

Проследяване на лечението

По време на лечението е препоръчително да се определят по подходящ начин нивата на FVIII, за да се определи дозата за приложение и честотата на многократните инфузии. Отговорът към фактор VIII при отделните пациенти може да е различен, като се характеризира с различен полуживот и възстановяване. Може да е необходимо дозата, определена въз основа на телесното тегло, да се коригира при пациенти с поднормено или наднормено тегло. Особено в случай на големи хирургични интервенции е задължително заместителната терапия да бъде стриктно проследявана чрез коагулационен анализ (активност на фактор VIII в плазмата).

Профилактично лечение:

За дългосрочна профилактика при пациенти с тежка хемофилия А, обичайната доза е от 20 до 40 IU FVIII на kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни. При някои случаи, особено при по-

млади пациенти, могат да бъдат необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози.

Педиатрична популация с хемофилия А

Дозиране при хемофилия А при деца и юноши на възраст <18 години е според телесното тегло и по тази причина обикновено се базира на същите насоки, както при възрастните. В някои случаи може да са необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози. Честотата на приложение трябва винаги да бъде ориентирана към клиничната ефективност в отделния случай.

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при хора в старческа възраст.