

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voncento 250 I.E. FVIII / 600 I.E. VWF (5 ml Lösungsmittel) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Voncento 500 I.E. FVIII / 1200 I.E. VWF (10 ml Lösungsmittel) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Voncento 500 I.E. FVIII / 1200 I.E. VWF (5 ml Lösungsmittel) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Voncento 1000 I.E. FVIII / 2400 I.E. VWF (10 ml Lösungsmittel) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Voncento 250 I.E. FVIII / 600 I.E. VWF Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Eine Flasche mit Pulver enthält nominal:

- 250 I.E.* humanen Blutgerinnungsfaktor VIII** (FVIII)
- 600 I.E.*** humanen von Willebrand Faktor** (VWF).

Nach Rekonstitution mit den zur Verfügung gestellten 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung pro ml 50 I.E. FVIII und 120 I.E. VWF.

Voncento 500 I.E. FVIII / 1200 I.E. VWF Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Eine Flasche mit Pulver enthält nominal:

- 500 I.E.* humanen Blutgerinnungsfaktor VIII** (FVIII)
- 1200 I.E.*** humanen von Willebrand Faktor** (VWF).

Nach Rekonstitution mit den zur Verfügung gestellten 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung pro ml 50 I.E. FVIII und 120 I.E. VWF.

Voncento 500 I.E. FVIII / 1200 I.E. VWF Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Eine Flasche mit Pulver enthält nominal:

- 500 I.E.* humanen Blutgerinnungsfaktor VIII** (FVIII)
- 1200 I.E.*** humanen von Willebrand Faktor** (VWF).

Nach Rekonstitution mit den zur Verfügung gestellten 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung pro ml 100 I.E. FVIII und 240 I.E. VWF.

Voncento 1000 I.E. FVIII / 2400 I.E. VWF Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Eine Flasche mit Pulver enthält nominal:

- 1000 I.E.* humanen Blutgerinnungsfaktor VIII** (FVIII)
- 2400 I.E.*** humanen von Willebrand Faktor** (VWF).

Nach Rekonstitution mit den zur Verfügung gestellten 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung pro ml 100 I.E. FVIII und 240 I.E. VWF.

* Die FVIII-Aktivität (I.E.) wird mittels chromogenem Test gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt. Die spezifische FVIII-Aktivität von Voncento beträgt vor der Zugabe des Stabilisators etwa 70 I.E. FVIII/mg Protein.

** hergestellt aus humanem Plasma

*** Die VWF Aktivität wird gemäß dem WHO Standard für VWF bestimmt. Die spezifische VWF-Aktivität von Voncento beträgt vor der Zugabe des Stabilisators etwa 100 I.E. VWF/mg Protein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Voncento enthält etwa 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

Weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Voncento kann in allen Altersgruppen angewendet werden.

von Willebrand Syndrom (VWS)

Prophylaxe und Therapie von Blutungen oder Blutungen während Operationen bei Patienten mit VWS, für den Fall, dass die Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) alleine nicht wirksam oder kontraindiziert ist.

Hämophilie A(angeborener FVIII-Mangel)

Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie des VWS und der Hämophilie A soll unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen erfolgen.

Die Entscheidung hinsichtlich einer häuslichen Anwendung des Produktes bei VWS- und Hämophilie A-Patienten ist in jedem Fall vom behandelnden Arzt zu treffen. Der Arzt muß sicherstellen, dass eine entsprechende Unterweisung erfolgt und die richtige Anwendung regelmäßig überprüft wird.

Das Mengenverhältnis von FVIII:C zu VWF:RCo in einer Flasche beträgt 1:2,4.

Therapieüberwachung:

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeiten werden geeignete Bestimmungen der Faktor VIII Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Einzelne Patienten können in ihrem Ansprechen auf Faktor VIII variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Recoveries zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.

Dosierung

von Willebrand Syndrom:

Es ist unbedingt darauf zu achten, die Dosierung in I.E. auf Basis des Mengenverhältnisses des VWF:RCo zu berechnen.

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

Es sollten VWF:RCo-Spiegel von $> 0,6$ I.E./ml (60%) und FVIII:C-Spiegel von $> 0,4$ I.E./ml (40%) angestrebt werden.

Bedarfsbehandlung

Im allgemeinen werden 40 – 80 I.E./kg von Willebrand Faktor (VWF:RCo) und 20-40 I.E. FVIII:C/kg Körpergewicht empfohlen, um eine Hämostase zu erreichen.

Eine Anfangsdosis von 80 I.E./kg VWF:RCo kann erforderlich sein, besonders bei Patienten mit Typ 3 VWS, bei denen zur Erhaltung adäquater Plasmaspiegel höhere Dosen als bei anderen Typen des VWS erforderlich sein können.

Vorbeugung von Blutungen im Fall von Operationen:

Zur Vorbeugung von übermäßigen Blutungen während und nach Operationen sollte das Präparat 1 bis 2 Stunden vor der Operation verabreicht werden.

Eine angemessene Dosierung sollte alle 12 – 24 Stunden wiederholt werden. Dosierung und Dauer der Therapie richten sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, nach Art und Ausmaß der Blutung und den VWF:RCo- und FVIII:C-Spiegeln.

Bei der Anwendung eines FVIII-enthaltenden VWF-Produktes sollte sich der behandelnde Arzt bewusst sein, dass eine kontinuierliche Behandlung einen übermäßigen Anstieg von FVIII:C verursachen kann. Zur Vermeidung eines starken Anstiegs von FVIII:C sollte nach einer 24 – 48 stündigen Behandlung eine Reduzierung der Dosierung und/oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls, oder die Gabe eines VWF-Präparates mit einem niedrigen FVIII-Gehalt in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Prophylaktische Behandlung:

Bei der Langzeitprophylaxe bei Patienten mit VWS sollte eine Dosis von 25 - 40 I.E. VWF:RCo /kg Körpergewicht 1 bis 3 mal pro Woche in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit Magen-Darmblutungen oder Menstruationsblutungen können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig werden. Dosierung und Dauer der Anwendung richten sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, so wie auch nach ihren VWF:RCo und FVIII:C Plasmaspiegeln.

Kinder und Jugendliche mit VWS:

Behandlung von Blutungen:

Im Allgemeinen werden bei Kindern und Jugendlichen 40 – 80 I.E./kg von Willebrand Faktor (VWF:RCo) und 20-40 I.E. FVIII:C/kg Körpergewicht empfohlen, um Blutungen zu behandeln.

Prophylaktische Behandlung:

Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren:

Die Dosierung basiert auf den gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene.

Kinder < 12 Jahre:

In einer klinischen Studie mit Kindern < 12 Jahren wurde gezeigt, dass diese eine geringere VWF-Aufnahme aufweisen als Patienten ≥ 12 Jahren. Basierend auf den Ergebnissen dieser klinischen Studie können 1 bis 3 mal pro Woche prophylaktische Dosen von 40 – 80 I.E. VWF:RCo/kg in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung und Dauer der Anwendung richten sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, so wie auch nach ihren VWF:RCo und FVIII:C Plasmaspiegeln.

Hämophilie A:

Es ist unbedingt darauf zu achten, die Dosierung in I.E. auf Basis des Mengenverhältnisses des FVIII:C zu berechnen.

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Anzahl der zu verabreichenden Faktor VIII-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die sich auf den derzeitigen WHO-Konzentrat Standard für Faktor VIII-Produkte beziehen. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf das normale Humanplasma) oder bevorzugt in Internationalen Einheiten (bezogen auf den Internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII-Aktivität entspricht dem Faktor VIII-Gehalt von 1 ml normalem Humanplasma.

Bedarfsbehandlung:

Die Berechnung der benötigten Dosis an Faktor VIII basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um ca. 2 % der normalen Aktivität

(*in vivo* recovery 2 I.E./dl) anhebt. Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% oder I.E./dl) x 0,5.

Die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollte sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Bei den folgenden Blutungsereignissen soll die Faktor VIII-Aktivität (in % der Norm oder I.E./dl) während des entsprechenden Zeitraums nicht unter den angegebenen Wert abfallen. Die folgende Tabelle dient als Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen:

Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII-Spiegel (% oder I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)
Blutung		
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen in der Mundhöhle	20 – 40	Wiederholung der Infusion alle 12 bis 24 Stunden für mind. 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerz) gestillt oder bis die Wundheilung abgeschlossen ist.
Ausgedehntere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 – 60	Wiederholung der Infusion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage, oder länger, bis zur Beseitigung des Schmerzzustandes und der akuten Bewegungseinschränkung.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Wiederholung der Infusion alle 8 bis 24 Stunden bis zur Aufhebung des lebensbedrohlichen Zustandes.
Chirurgische Eingriffe		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden, mind. 1 Tag, bis Abschluss der Wundheilung.
Größere Eingriffe	80 – 100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Infusion alle 8 bis 24 Stunden bis zum adäquaten Abschluss der Wundheilung, dann Behandlung für mind. weitere 7 Tage zur Erhaltung einer Faktor VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl).

Prophylaktische Behandlung:

Bei der Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A betragen die üblichen Dosen 20 bis 40 I.E. Faktor VIII/kg Körpergewicht in Intervallen von 2 bis 3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig werden.

Kinder und Jugendliche mit Hämophilie A:

Die Dosierung im Rahmen der Behandlung von Hämophilie A bei Kindern und Heranwachsenden im Alter <18 Jahren richtet sich nach dem Körpergewicht und deshalb generell nach den gleichen Richtlinien wie für Erwachsene. In manchen Fällen können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig werden. Die Häufigkeit der Anwendung soll sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Kapiteln 4.8 und 5.2 beschrieben.

Ältere Menschen:

Für ältere Patienten ist keine Dosierungsanpassung notwendig.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Das rekonstituierte Produkt sollte mit einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit langsam intravenös injiziert/infundiert werden.

Die Injektions- oder Infusionsgeschwindigkeit sollte nicht mehr als 6 ml pro Minute betragen. Der Patient ist auf jegliche Sofortreaktionen zu beobachten. Wenn eine Reaktion erfolgt, die mit der Anwendung von Voncento in Zusammenhang gebracht werden könnte, soll – in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten – die Infusionsgeschwindigkeit gesenkt bzw. die Verabreichung abgebrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dokumentation der Anwendung

Es wird nachdrücklich empfohlen, bei jeder Verabreichung von Voncento an Patienten den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Arzneimittelcharge herstellen zu können.

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollte den Patienten geraten werden, die Anwendung des Produkts sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollen über Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z. B. quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Hypotonie und Anaphylaxie. Bei einem Schock sollen die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden.

Virussicherheit

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Marker für Infektionen sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren, wie z. B. das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis-C Virus (HCV), und für das nicht umhüllte Hepatitis A-Virus (HAV).

Für andere, nicht-umhüllte Viren, wie z. B. Parvovirus B19, können die getroffenen Maßnahmen von eingeschränktem Wert sein.

Parvovirus B19 Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immundefizienz oder gesteigerter Erythropoese (z.B. hämolytische Anämie) haben.

Für Patienten, die regelmäßig humane FVIII/VWF-Präparate erhalten, wird grundsätzlich eine Impfung gegen Hepatitis A und Hepatitis B empfohlen.

von Willebrand Syndrom

Es besteht das Risiko thrombotischer Ereignisse, insbesondere bei Patienten mit bekannten klinischen oder laborparametrischen Risikofaktoren. Deshalb müssen Risikopatienten auf Frühzeichen einer

Thrombose beobachtet werden. Eine Prophylaxe gegen venöse Thromboembolien sollte entsprechend den aktuellen Empfehlungen eingeleitet werden.

Bei der Anwendung eines FVIII-haltigen VWF-Produktes sollte sich der behandelnde Arzt bewusst sein, dass eine kontinuierliche Behandlung einen übermäßigen Anstieg von FVIII:C verursachen kann. Bei Patienten, die FVIII-haltige VWF-Produkte erhalten, sollten die FVIII:C-Plasmaspiegel überwacht werden, um länger anhaltende, übermäßig hohe FVIII:C-Plasmaspiegel, die das Risiko von thrombotischen Ereignissen erhöhen, zu vermeiden. Antithrombotische Maßnahmen sollten dabei in Betracht gezogen werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

Patienten mit VWS, besonders Typ 3 Patienten, können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen den VWF entwickeln. Falls die erwarteten VWF:RCo-Aktivitätsspiegel im Plasma nicht erreicht werden, oder falls die Blutung nicht mit einer geeigneten Dosis kontrolliert werden kann, sollte ein geeigneter Test durchgeführt werden, um das Vorliegen von VWF-Inhibitoren festzustellen. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln ist nicht nur die Möglichkeit eines Therapieversagens gegeben, sondern es können auch anaphylaktoide Reaktionen auftreten und andere therapeutische Maßnahmen sollten in Betracht gezogen werden.

Hämophilie A

Inhibitoren:

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII. Dieses Risiko ist innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten, bleibt aber während des gesamten Lebens weiterhin bestehen, obwohl es nur gelegentlich auftritt.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor-VIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit FVIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Natriumgehalt

Packungsgrößen mit 250 I.E. FVIII/600 I.E. VWF (5 ml Lösungsmittel) und 500 I.E. FVIII / 1200 I.E. VWF (5 ml Lösungsmittel):

enthalten bis zu 14,75 mg (0,64 mmol) Natrium pro Flasche, dies entspricht 0,74% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen.

Packungsgrößen mit 500 I.E. FVIII / 1200 I.E. VWF (10 ml Lösungsmittel) und 1000 I.E. FVIII / 2400 I.E. VWF (10 ml Lösungsmittel):

enthalten bis zu 29,50 mg (1,28 mmol) Natrium pro Flasche, dies entspricht 1,48% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene, Kinder und Jugendliche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind bisher keine Wechselwirkungen von VWF und FVIII mit anderen Arzneimitteln untersucht worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien am Tier wurden mit Voncento nicht durchgeführt.

von Willebrand Syndrom

Erfahrungen in der Behandlung von Frauen in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen nicht vor. Voncento sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei klarer Indikationsstellung, unter Berücksichtigung des erhöhten Blutungsrisikos bei diesen Patienten angewendet werden.

Hämophilie A

Aufgrund des seltenen Vorkommens der Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von FVIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Voncento in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei klarer Indikationsstellung angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Voncento hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Während der Behandlung mit Voncento können die folgenden Nebenwirkungen auftreten: Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen, thromboembolische Ereignisse, Fieber, Kopfschmerzen, Störungen des Geschmacksempfindens und Veränderungen der Leberfunktionswerte. Desweiteren können Patienten Inhibitoren gegen FVIII und VWF entwickeln.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführte Tabelle entspricht der MedDRA Systemorganklassifikation.

Die Häufigkeiten wurden entsprechend der nachfolgenden Konventionen berechnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ und $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1000$); 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.

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung*	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-VIII-Inhibition	Gelegentlich (PTPs)**
	VWF-Inhibitoren	Sehr häufig (PUPs)** Nicht bekannt***
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (inklusive Tachykardie, Brustschmerzen, Beschwerden im Brustbereich, Rückenschmerzen)	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Störungen des Geschmacksempfindens	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Thromboembolisches Ereignis	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig
	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Untersuchungen	Veränderungen der Leberfunktionswerte	Gelegentlich

* Nebenwirkungen in möglichem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung mit Voncento

** Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten, PUPs = zuvor unbehandelte Patienten

*** keine Fälle in klinischen Studien, beobachtet in der Arzneimittelüberwachung nach Zulassung des Präparates

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen)

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (die auch Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust (inklusive Brustschmerzen und Beschwerden im Brustbereich), Rückenschmerzen, Kribbeln, Erbrechen und pfeifendes Atemgeräusch mit einschließen können) wurden beobachtet, und können sich in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.

FVIII-Inhibitoren

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich Voncento, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren kann sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

VWF-Inhibitoren

Patienten mit VWS, besonders Typ 3 Patienten, können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen VWF entwickeln. Wenn solche Inhibitoren auftreten, manifestiert sich der Zustand als unzureichende klinische Antwort. Da es sich um präzipitierende Antikörper handelt, können sie zeitgleich mit anaphylaktischen Reaktionen auftreten. Deshalb sollten Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen auf die Anwesenheit von Inhibitoren untersucht werden. In all diesen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.

Thromboembolische Ereignisse

Bei Patienten mit VWS besteht ein Risiko von thromboembolischen Ereignissen, besonders bei Patienten mit bekannten klinischen oder laborparametrischen Risikofaktoren. Bei Patienten, die VWF-Produkte erhalten, die FVIII enthalten, können länger anhaltende, übermäßig hohe FVIII:C-Plasmaspiegel das Risiko von thromboembolischen Ereignissen erhöhen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen entspricht.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde von fünf Fällen einer Überdosierung in klinischen Studien berichtet. Es waren keine Nebenwirkungen mit diesen Berichten verbunden.

Das Risiko von thromboembolischen Ereignissen kann bei einer starken Überdosierung nicht ausgeschlossen werden, besonders bei VWS-Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktoren, von Willebrand Faktor und Blutgerinnungsfaktor VIII in Kombination, ATC-Code: B02BD06

von Willebrand Syndrom

Der infundierte humane VWF verhält sich genauso wie der körpereigene VWF.

Bei Patienten mit VWF-Mangel (VWS) führt die Verabreichung des VWF zu einer Korrektur der Blutgerinnungsstörungen in zwei Stufen:

- VWF vermittelt die Bindung der Plättchen an das Subendothelgewebe verletzter Gefäße (VWF bindet sowohl an Gefäßsubendothelgewebe 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.
- VWF führt zeitverzögert zu einer Korrektur des assoziierten FVIII-Mangels. Nach intravenöser Gabe bindet VWF an endogenen FVIII (der physiologischerweise vom Patienten selbst gebildet wird), stabilisiert diesen Faktor und verhindert somit dessen schnellen Abbau. Deshalb bewirkt die Gabe von reinem VWF (VWF-Präparat mit einem niedrigen FVIII-Gehalt) nach der ersten Infusion als Nebeneffekt mit einer gewissen Verzögerung die Wiederherstellung des normalen FVIII:C-Spiegels.
- Die Gabe von FVIII:C-haltigen VWF-Präparaten stellt den FVIII:C-Spiegel sofort nach der ersten Infusion auf ein normales Niveau wieder her.

Hämophilie A

Der infundierte humane FVIII verhält sich genauso wie der körpereigene FVIII.

Der FVIII-/VWF-Komplex besteht aus zwei Molekülen (FVIII und VWF), die unterschiedliche physiologische Funktionen besitzen.

Bei der Behandlung hämophiler Patienten, bindet FVIII an VWF im Blutkreislauf des Patienten.

Aktivierter FVIII agiert als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt so die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Aktivierter Faktor X wiederum wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um, und ein Blutgerinnsel kann gebildet werden. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene vererbte Störung der Blutgerinnung, die auf einem Mangel an FVIII beruht. Als Folge davon kann es zu starken Blutungen in Gelenke, Muskeln oder innere Organe kommen, die entweder spontan oder infolge von Unfällen oder chirurgischen Eingriffen entstehen können. Durch Substitutionstherapie werden die FVIII-Plasmaspiegel angehoben und dadurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor-Mangels sowie eine Behebung der Blutungsneigung herbeigeführt.

Zu beachten ist, dass die annualisierte Blutungsrate (ABR) zwischen verschiedenen Faktorkonzentrationen und verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

von Willebrand Syndrom

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Voncento wurden an nicht blutenden VWS-Patienten erhoben.

Basierend auf einer Pharmakokinetik-Studie mit 12 VWS-Patienten ≥ 12 Jahren wurden die folgenden pharmakokinetischen Daten für VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB und FVIII:C beobachtet:

Parameter	VWF:RCo			VWF:Ag			VWF:CB			FVIII:C		
	N	Median	range	N	Median	range	N	Median	range	N	Median	range
Inkrementelle Recovery (I.E./mL)/(I.E./kg)	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
Halbwertszeit (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*I.E./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} (I.E./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} (I.E./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
Gesamtclearance (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 = Fläche unter der Kurve; C_{max} = max. Plasmakonzentration; C_{min} = minimale Plasmakonzentration; I.E. = Internationale Einheiten; MRT = mittlere Verweildauer; N = Anzahl der Patienten; t_{max} = Dauer zum Erreichen der max. Plasmakonzentration; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht; VWF:Ag = von Willebrand Faktor: Antigen; VWF:CB = von Willebrand Faktor: Kollagenbindung; VWF:RCo = von Willebrand Faktor: Ristocetin Cofactor; FVIII:C = FVIII-Aktivität im Plasma

Der relative Anteil der hochmolekularen (HMW) VWF-Multimere in Voncento beträgt im Durchschnitt 86% im Vergleich zu normalem Humanplasma (NHP).

Hämophilie A

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Voncento wurden bei Hämophilie A-Patienten im nicht blutenden Stadium erhoben.

Basierend auf einer Pharmakokinetik-Studie mit 16 Hämophilie A-Patienten ≥ 12 Jahren alt wurden die folgenden pharmakokinetischen Daten für FVIII:C beobachtet:

Parameter	FVIII:C		
	N	Median	range
Inkrementelle Recovery (I.E./mL)/(I.E./kg)	16	0,021	0,011-0,032
Halbwertszeit (h)	16	13,74	8,78-18,51
AUC ₀₋₄₈ (h*I.E./mL)	16	13,09	7,04-21,79
MRT (h)	16	16,62	11,29-26,31
C _{max} (I.E./mL)	16	1,07	0,57-1,57
T _{max} (h)	16	0,50	0,42-4,03
C _{min} (I.E./mL)	16	0,06	0,02-0,11
Gesamtclearance (mL/(h*kg))	16	3,82	2,30-7,11
V _{ss} (mL/kg)	16	61,2	35,1-113,1

AUC = Fläche unter der Kurve; C_{max} = max. Plasmakonzentration; C_{min} = minimale Plasmakonzentration; I.E. = Internationale Einheiten; MRT = mittlere Verweildauer; N = Anzahl der Patienten; t_{max} = Dauer zum Erreichen der max. Plasmakonzentration; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht; FVIII:C = FVIII-Aktivität im Plasma

Kinder und Jugendliche

von Willebrand Syndrom

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Voncento in Patienten mit von Willebrand Syndrom sind den Daten sehr ähnlich, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden nach einer Einzeldosis von 80 I.E. VWF:RCo/kg in Kindern < 12 Jahren mit schwerem von Willebrand Syndrom gemessen (siehe nachfolgende Tabelle). Die Spitzenkonzentrationen der VWF-Marker (VWF:RCo, VWF:Ag und VWF:CB) und von FVIII:C wurden sofort nach der Infusion erreicht. Dabei wurde bezüglich der VWF-Marker ein Median der inkrementellen Recovery (IR) von 0,012 bis 0,016 (IE/ml)/(IE/kg) und bezüglich FVIII:C ein Median der IR von 0,018-0,020 (IE/ml)/(IE/kg) gemessen. Die mediane Halbwertszeit von VWF lag zwischen 10,00 und 13,48 h, wohingegen FVIII:C eine längere Halbwertszeit zwischen 11,40 und 19,54 hatte. Dies kann durch einen Effekt zustande kommen, dass neben dem Abbau des exogenen FVIII, parallel endogener FVIII stabilisiert wird, was zu insgesamt steigenden FVIII-Plasmaspiegeln führen kann. Die pharmakokinetischen Parameter der wiederholten Pharmakokinetik waren vergleichbar mit denen aus der ersten pharmakokinetischen Messung. Die Voncento-Exposition und -Disposition waren vergleichbar zwischen <6 -jährigen und 6-12-jährigen Probanden.

Adjustierte initiale pharmakokinetische Daten von VWF und FVIII:C gemessen in Patienten < 6 Jahren (N=9) und Patienten im Alter von 6-12 Jahren (N=5):

Parameter	VWF:RCo				VWF:Ag				VWF:CB				FVIII:C			
	N	Median (range)	N	Median (range)	N	Median (range)	N	Median (range)	N	Median (range)	N	Median (range)	N	Median (range)	N	Median (range)

	<6 Jahre		6-12 Jahre		<6 Jahre		6-12 Jahre		<6 Jahre		6-12 Jahre		<6 Jahre		6-12 Jahre	
Inkrementelle Recovery (I.E./mL)/(I.E./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)
Halbwertszeit (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*I.E./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} (I.E./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)
Gesamtclearance (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 = Fläche unter der Kurve; C_{max} = max. Plasmakonzentration; I.E. = Internationale Einheiten; MRT = mittlere Verweildauer; N = Anzahl der Patienten; t_{max} = Dauer zum Erreichen der max. Plasmakonzentration; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht; VWF:Ag = von Willebrand Faktor: Antigen; VWF:CB = von Willebrand Faktor: Kollagenbindung; VWF:RCo = von Willebrand Faktor: Ristocetin Cofactor; FVIII:C = FVIII-Aktivität im Plasma

Hämophilie A

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden nach einer Einzeldosis von 50 I.E. FVIII/kg in 31 Kindern < 12 Jahren mit Hämophilie A gemessen (siehe nachfolgende Tabelle).

Die Spitzenkonzentrationen von FVIII:C wurden unmittelbar nach der Infusion erreicht, wobei ein Median der inkrementellen Recovery (IR) von ungefähr 0,016 (IE/ml)/(IE/kg) gemessen wurde. Die mediane Halbwertszeit von FVIII:C lag bei ungefähr 10,00 h.

Die pharmakokinetischen Parameter der wiederholten Pharmakokinetik waren vergleichbar mit denen aus der initialen pharmakokinetischen Messung. Voncento-Exposition und -Disposition waren vergleichbar zwischen <6-jährigen und 6-12-jährigen Probanden.

Adjustierte initiale pharmakokinetische Daten von FVIII:C gemessen in Patienten < 6 Jahren (N=15) und in Patienten im Alter von 6-12 Jahren (N=16)

	FVIII:C					
Parameter	N	Median	range	N	Median	range
	<6 Jahre			6-12 Jahre		
Inkrementelle Recovery (I.E./mL)/(I.E./kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Halbwertszeit (h)	15	9,62	7,75-18,20	16	10,00	8,89-12,50
AUC ₀₋₄₈ (h*I.E./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} (I.E./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
Gesamtclearance (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 = Fläche unter der Kurve; C_{max} = max. Plasmakonzentration; C_{min} = minimale Plasmakonzentration; I.E. = Internationale Einheiten; MRT = mittlere Verweildauer; N = Anzahl der Patienten; t_{max} = Dauer zum Erreichen der max. Plasmakonzentration; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht; FVIII:C = FVIII-Aktivität im Plasma

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Voncento enthält FVIII und VWF als arzneilich wirksame Bestandteile, die aus humanem Plasma gewonnen werden und sich wie körpereigene Plasmabestandteile verhalten. Präklinische Studien mit wiederholten Dosisgaben (chronische Toxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität) können in herkömmlichen Tiermodellen nicht sinnvoll durchgeführt werden, da aufgrund der Verabreichung heterologer humaner Proteine Antikörper gebildet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Calciumchlorid
Human-Albumin
Natriumchlorid
Natriumcitrat
Saccharose
Trometamol

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Inkompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, Lösungs- oder Verdünnungsmitteln vermischt werden außer mit den unter Abschnitt 6.1 aufgeführten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die physiko-chemische Stabilität ist für 8 Stunden bei Raumtemperatur (bis max. +25 °C) belegt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Präparat sofort verbraucht werden. Falls es nicht sofort angewendet wird, liegen Lagerungsdauer und Bedingungen vor dem Verbrauch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

Nicht einfrieren. In der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Voncento 250 I.E. FVIII / 600 I.E. VWF Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Pulver (250 I.E./600 I.E.) in einer Flasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

5 ml Lösungsmittel in einer Flasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

Eine Packung enthält:

1 Flasche mit Pulver

1 Flasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze 10 ml

1 Venenpunktionsbesteck

2 Alkoholtupfer

1 unsteriles Pflaster

Voncento 500 I.E. FVIII / 1200 I.E. VWF Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Pulver (500 I.E./1200 I.E.) in einer Flasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

10 ml Lösungsmittel in einer Flasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

Eine Packung enthält:

1 Flasche mit Pulver

1 Flasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze 10 ml

1 Venenpunktionsbesteck

2 Alkoholtupfer

1 unsteriles Pflaster

Voncento 500 I.E. FVIII / 1200 I.E. VWF Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Pulver (500 I.E./1200 I.E.) in einer Flasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

5 ml Lösungsmittel in einer Flasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

Eine Packung enthält:

1 Flasche mit Pulver

1 Flasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze 10 ml

- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer
- 1 unsteriles Pflaster

Voncento 1000 I.E. FVIII / 2400 I.E. VWF Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Pulver (1000 I.E./2400 I.E.) in einer Flasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

10 ml Lösungsmittel in einer Flasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

Eine Packung enthält:

- 1 Flasche mit Pulver
- 1 Flasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

- 1 Einmalspritze 10 ml
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer
- 1 unsteriles Pflaster

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

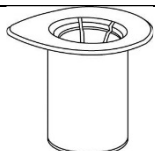
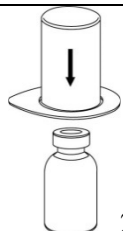
Allgemeine Hinweise

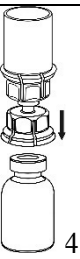
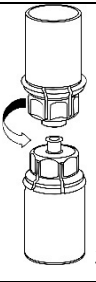
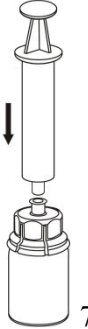
Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Das rekonstituierte Produkt sollte nach der Filtration/Aufziehen der Lösung in die Spritze (siehe unten) und vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden. Deutlich trübe Lösungen und Lösungen mit Ausflockungen oder Niederschlag dürfen nicht verwendet werden.

Zubereitung und Entnahme müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

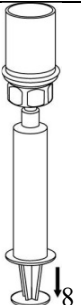
Zubereitung

Erwärmen Sie das Lösungsmittel auf Raumtemperatur. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Produktflaschen entfernen und die Stopfen mit einer antiseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.

 1	1. Entfernen Sie das Deckpapier von der Mix2Vial Packung. Das Mix2Vial nicht aus dem Blister entnehmen!
 2	2. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit dem Blister greifen und die blaue Seite des Adapters voran senkrecht nach unten in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstecken.

 3	3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man den Blister am Siegelrand fasst und ihn senkrecht nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das Mix2Vial entfernt wird.
 4	4. Die Produktflasche auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn der transparenten Seite senkrecht nach unten in den Stopfen der Produktflasche einstechen. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.
 5	5. Mit der einen Hand die Produktseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn auseinander schrauben, um eine übermäßige Schaumbildung beim Auflösen des Produktes zu vermeiden. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem blauen Mix2Vial Adapter.
 6	6. Die Produktflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.
 7	7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vial Set verbinden, indem man sie im Uhrzeigersinn aufschraubt und die Luft in die Produktflasche injizieren.

Aufziehen der Lösung und Anwendung

 8	8. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und das Produkt durch langsames Zurückziehen der Kolbenstange in die Spritze aufziehen.
--	---

	9. Nachdem das Produkt vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei die Kolbenstange in ihrer Position halten) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial-Adapter gegen den Uhrzeigersinn abdrehen.
---	--

Zur Injektion von Voncento sollten nur die mitgelieferten Anwendungssets verwendet werden, da sonst Behandlungsfehler als Folge der Anhaftung von FVIII an den inneren Oberflächen von einigen Injektions/Infusionsgeräten auftreten können.

Falls eine größere Menge Voncento erforderlich ist, kann man auch mehrere Flaschen Voncento mit Hilfe eines handelsüblichen Infusionssets (z.B. eine Infusionspumpe zur intravenösen Anwendung von Arzneimitteln) zusammenführen. Die initial hergestellte Lösung von Voncento sollte in diesen Fällen jedoch nicht weiter verdünnt werden.

Die Lösung langsam intravenös verabreichen (siehe Abschnitt 4.2). Sorgfältig darauf achten, dass kein Blut in die mit Produkt gefüllte Spritze gelangt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12 August 2013
Datum der Verlängerung der Zulassung: 26 April 2018

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3014 Bern
SCHWEIZ

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EC in der jeweils gültigen Fassung, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten

und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel 250 I.E./600 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voncento 250 I.E. FVIII / 600 I.E. VWF (5 ml Lösungsmittel) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII / Humaner von Willebrand Faktor

2. WIRKSTOFF (E)

Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, 250 I.E.
von Willebrand Faktor vom Menschen, 600 I.E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Calciumchlorid, Human-Albumin, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Saccharose, Trometamol. Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

1 Flasche mit Pulver

1 Flasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze 10 ml

1 Venenpunktionsbesteck

2 Alkoholtupfer

1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

Die Flasche in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/857/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Voncento 250 I.E. / 600 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSSEN Flasche mit Pulver 250 I.E./600 I.E.
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Voncento 250 I.E. FVIII / 600 I.E. VWF
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
zur i.v. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Blutgerinnungsfaktor VIII 250 I.E.
von Willebrand Faktor 600 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSSEN Etikett der Flasche mit Lösungsmittel 5 ml
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel 500 I.E./1200 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voncento 500 I.E. FVIII/ 1200 I.E. VWF (10 ml Lösungsmittel) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII / Humaner von Willebrand Faktor

2. WIRKSTOFF (E)

Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, 500 I.E.
von Willebrand Faktor vom Menschen, 1200 I.E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Calciumchlorid, Human-Albumin, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Saccharose, Trometamol. Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

1 Flasche mit Pulver

1 Flasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze 10 ml

1 Venenpunktionsbesteck

2 Alkoholtupfer

1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

Die Flasche in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/857/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Voncento 500 I.E. /1200 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN Flasche mit Pulver 500 I.E./1200 I.E.
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Voncento 500 I.E. FVIII / 1200 I.E. VWF
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
zur i.v. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Blutgerinnungsfaktor VIII 500 I.E.
von Willebrand Faktor 1200 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN Etikett der Flasche mit Lösungsmittel 10 ml
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel 500 I.E./1200 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voncento 500 I.E. FVIII /1200 I.E. VWF (5 ml Lösungsmittel) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII / Humaner von Willebrand Faktor

2. WIRKSTOFF (E)

Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, 500 I.E.
von Willebrand Faktor vom Menschen, 1200 I.E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Calciumchlorid, Human-Albumin, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Saccharose, Trometamol. Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

1 Flasche mit Pulver

1 Flasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze 10 ml

1 Venenpunktionsbesteck

2 Alkoholtupfer

1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

Die Flasche in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/857/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Voncento 500 I.E. /1200 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSSEN Flasche mit Pulver 500 I.E./1200 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Voncento 500 I.E. FVIII / 1200 I.E. VWF
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
zur i.v. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Blutgerinnungsfaktor VIII 500 I.E.
von Willebrand Faktor 1200 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN Etikett der Flasche mit Lösungsmittel 5 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel 1000 I.E./2400 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voncento 1000 I.E. FVIII / 2400 I.E. VWF (10 ml Lösungsmittel) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII / Humaner von Willebrand Faktor

2. WIRKSTOFF (E)

Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, 1000 I.E.
von Willebrand Faktor vom Menschen, 2400 I.E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Calciumchlorid, Human-Albumin, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Saccharose, Trometamol. Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

1 Flasche mit Pulver

1 Flasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze 10 ml

1 Venenpunktionsbesteck

2 Alkoholtupfer

1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

Die Flasche in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/857/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Voncento 1000 I.E. /2400 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN Flasche mit Pulver 1000 I.E./2400 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Voncento 1000 I.E. FVIII / 2400 I.E. VWF
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
zur i.v. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Blutgerinnungsfaktor VIII 1000 I.E.
von Willebrand Faktor 2400 I.E.

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN Etikett der Flasche mit Lösungsmittel 10 ml
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel Set zur Anwendung (innere Packung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Set zur Anwendung

2. WIRKSTOFF (E)

-Nicht zutreffend-

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

-Nicht zutreffend-

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

-Nicht zutreffend-

5. HINWEISE ZUR UND ARTE(EN) DER ANWENDUNG

-Nicht zutreffend-

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

-Nicht zutreffend-

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

-Nicht zutreffend-

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

-Nicht zutreffend-

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

-Nicht zutreffend-

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

-Nicht zutreffend-

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

-Nicht zutreffend-

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

-Nicht zutreffend-

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

-Nicht zutreffend-

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

-Nicht zutreffend-

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Voncento 250 I.E. FVIII /600 I.E. VWF (5 ml Lösungsmittel) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Voncento 500 I.E. FVIII /1200 I.E. VWF (10 ml Lösungsmittel) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Voncento 500 I.E. FVIII /1200 I.E. VWF (5 ml Lösungsmittel) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Voncento 1000 I.E. FVIII /2400 I.E. VWF (10 ml Lösungsmittel) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Blutgerinnungsfaktor VIII, vom Menschen
von Willebrand Faktor, vom Menschen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Voncento und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Voncento beachten?
3. Wie ist Voncento anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Voncento aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Voncento und wofür wird es angewendet?

Das Produkt wird aus menschlichem Blutplasma (der flüssige Teil des Blutes) gewonnen. Es enthält als wirksamen Bestandteil Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII) vom Menschen und von Willebrand Faktor (VWF) vom Menschen.

Voncento wird in allen Altersgruppen zur Vorbeugung und Therapie von Blutungen, die durch den Mangel an den Blutgerinnungsfaktoren VWF bei dem von Willebrand Syndrom (VWS) und FVIII bei Hämophilie A im Blut entstehen, angewendet. Voncento wird nur angewendet wenn die Behandlung alleine mit einem anderen Medikament, Desmopressin, nicht wirksam ist oder nicht gegeben werden kann.

VWF und FVIII sind an der Blutgerinnung beteiligt. Das Fehlen beider Faktoren bedeutet, dass das Blut nicht so schnell gerinnen kann wie es sollte, und dadurch ein erhöhtes Risiko von Blutungen entsteht. Der Ersatz von VWF und FVIII mit Voncento korrigiert diesen Gerinnungsmechanismus vorübergehend.

Da Voncento FVIII und VWF enthält, ist es wichtig für Sie zu wissen, welcher Blutgerinnungsfaktor für Ihre Behandlung der wichtigste ist. Wenn Sie Hämophilie A haben, wird Ihr Arzt Ihnen Voncento mit der für Sie bestimmten Anzahl von FVIII-Einheiten verschreiben. Wenn Sie von Willebrand Syndrom (VWS) haben, wird Ihr Arzt Ihnen Voncento mit der für Sie bestimmten Anzahl von VWF-Einheiten verschreiben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Voncento beachten?

Voncento darf nicht angewendet werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen VWF oder FVIII oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (siehe Abschnitt 6.).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Dokumentation der Anwendung

Es wird dringend empfohlen, jedes Mal, wenn Sie Voncento erhalten, das Datum der Verabreichung, die Chargennummer des Produktes sowie die verabreichte Menge in Ihr Behandlungstagebuch einzutragen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, medizinischen Fachpersonal oder Apotheker bevor Sie Voncento anwenden.

- Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. **Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Sie die Anwendung des Medikaments sofort unterbrechen und ihren Arzt aufsuchen.** Ihr Arzt sollte Sie über **Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen** informieren. Diese beinhalten quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, niedrigen Blutdruck und Anaphylaxie (eine schwerwiegende allergische Reaktion, die schwere Atembeschwerden oder Schwindel verursacht). Bei einem Schock sollen die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden.
- Die Bildung von **Inhibitoren** (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit Voncento nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von Voncento einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen lokale Infektionen, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.
- von Willebrand Syndrom
Wenn Sie ein bekanntes Risiko für Thrombosen (Entwicklung von Blutgerinnseln) haben, sollten Sie auf Frühzeichen von Thrombosen beobachtet werden. Ihr Arzt sollte Sie zur Vorbeugung von Thrombosen behandeln.

Virussicherheit

Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma werden vom Hersteller bestimmte Maßnahmen ergriffen, um eine Übertragung von Infektionen auf den Patienten zu verhindern.

Diese Maßnahmen umfassen:

- die sorgfältige Auswahl von Blut- und Plasmaspendern um sicherzustellen, dass diejenigen ausgeschlossen werden, die ein infektiöses Risiko tragen, sowie
- die Testung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf Anzeichen von Viren/Infektionen.
- Die Hersteller dieser Produkte führen während der Verarbeitung von Blut oder Plasma auch Schritte zur Inaktivierung oder Entfernung von Viren durch.

Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen

werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren und für andere Arten von infektiösen Erkrankungen.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für sogenannte „umhüllte“ Viren, wie z. B. das humane Immunschwächevirus (HIV, das AIDS-Virus), das Hepatitis B- und das Hepatitis C-Virus (verursachen eine Leberentzündung) und für das „nicht-umhüllte“ Hepatitis A-Virus (verursacht auch eine Leberentzündung).

Für andere nicht-umhüllte Viren, wie z. B. Parvovirus B19, können die getroffenen Maßnahmen möglicherweise von eingeschränktem Wert sein.

Parvovirus B19 Infektionen können schwerwiegende Folgen haben

- für schwangere Frauen (Risiko einer Infektion des ungeborenen Kindes) und
- für Personen, deren Immunsystem geschwächt ist, oder die aufgrund bestimmter Formen von Blutarmut (z. B. Sichelzellenanämie oder hämolytische Anämie) eine gesteigerte Bildung roter Blutkörperchen aufweisen.

Ihr Arzt wird Ihnen empfehlen, eine Impfung gegen Hepatitis A und B in Betracht zu ziehen, falls Sie regelmäßig/wiederholt Präparate aus menschlichem Blut oder Plasma wie Voncento erhalten.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Kinder und Jugendliche.

Anwendung von Voncento zusammen mit anderen Arzneimitteln

- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
- Voncento sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nur angewendet werden, wenn es unbedingt benötigt wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Voncento hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Voncento enthält Natrium

Packungsgrößen mit 250 I.E. FVIII / 600 I.E. VWF (5 ml Lösungsmittel) und 500 I.E. FVIII / 1200 I.E. VWF (5 ml Lösungsmittel) enthalten bis zu 14,75 mg Natrium pro Flasche (Hauptbestandteile des Koch- / Tafelsalzes). Dies entspricht 0,74% der empfohlenen maximalen täglichen diätetischen Natriumzufuhr für einen Erwachsenen.

Packungsgrößen mit 500 I.E. FVIII / 1200 I.E. VWF (10 ml Lösungsmittel) und 1000 I.E. FVIII / 2400 I.E. VWF (10 ml Lösungsmittel) enthalten bis zu 29,50 mg Natrium pro Flasche (Hauptbestandteile des Koch- / Tafelsalzes). Dies entspricht 1,48% der empfohlenen maximalen täglichen diätetischen Natriumzufuhr für einen Erwachsenen.

3. Wie ist Voncento anzuwenden?

Ihre Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen überwacht werden.

Wenn Ihr Arzt denkt, daß Sie sich Voncento selbst verabreichen können, wird er Sie ausführlich unterweisen. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Die benötigte Menge an VWF und FVIII sowie die Behandlungsdauer hängen ab von:

- Dem Schweregrad Ihrer Erkrankung
- Der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung
- Ihrem Gesundheitszustand
- Ihrem Körpergewicht

(siehe auch Abschnitt „Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt“).

Falls Ihnen Voncento für die Selbstbehandlung zu Hause verschrieben wurde, wird Ihr Arzt sicherstellen, dass Ihnen gezeigt wird, wie Voncento zu injizieren ist und wieviel Sie sich verabreichen müssen.

Folgen Sie den Anweisungen Ihres Arztes.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Dosierung bei Kindern und Heranwachsenden im Alter < 18 Jahren richtet sich nach dem Körpergewicht und deshalb generell nach den gleichen Richtlinien wie für Erwachsene. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können höhere Dosen notwendig werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Voncento angewendet haben, als Sie sollten

Es wurde von fünf Fällen einer Überdosierung in klinischen Studien berichtet. Es waren keine Nebenwirkungen mit diesen Berichten verbunden. Dennoch kann das Risiko einer Thrombose (Entwicklung von Blutgerinnseln) bei einer äußerst hohen Dosis nicht ausgeschlossen werden, besonders nicht bei VWS-Patienten.

Wenn Sie die Anwendung von Voncento vergessen haben

- Machen Sie sofort mit der nächsten Dosis weiter und setzen Sie die Behandlung in dem von Ihrem Arzt genannten regelmäßigen Rhythmus fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Voncento abbrechen

Brechen Sie die Anwendung nicht ohne Absprache mit Ihrem Arzt ab.

Zubereitung und Anwendung

Allgemeine Hinweise

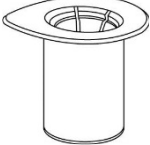
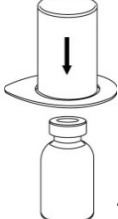
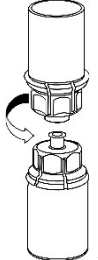
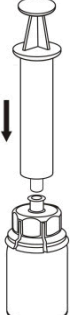
- Das Pulver muss unter keimarmen (aseptischen) Bedingungen mit dem Lösungsmittel gemischt und aus der Flasche aufgezogen werden.
- Voncento darf nicht mit anderen Arzneimitteln, Lösungs- oder Verdünnungsmitteln außer den unter Abschnitt 6 aufgeführten Lösungsmitteln vermischt werden.
- Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszent sein, d.h. sie kann leicht schillern, wenn Sie sie gegen das Licht halten, darf aber keine deutlich sichtbaren Partikel enthalten. Das gelöste Produkt sollte nach der Filtration/dem Aufziehen der Lösung in die Spritze (siehe unten) und vor der Anwendung visuell überprüft werden. Deutlich trübe Lösungen und Lösungen mit Ausflockungen oder Niederschlag nach Filtration dürfen nicht verwendet werden.
- Nicht gebrauchtes Produkt und Abfallmaterial sollte fachgerecht, gemäß den lokalen Anforderungen und den Anweisungen Ihres Arztes, entsorgt werden.

Zubereitung

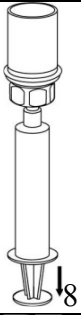
Erwärmen Sie das Voncento Pulver und das Lösungsmittel auf Raum- oder Körpertemperatur ohne die Flaschen zu öffnen. Lassen Sie dazu die beiden Flaschen entweder ca. 1 Stunde bei Raumtemperatur

stehen oder halten Sie sie ein paar Minuten in Ihren Händen. Setzen Sie die Flaschen nicht direkter Hitze aus. Die Flaschen sollen nicht über Körpertemperatur (37°C) erwärmt werden.

Entfernen Sie dann vorsichtig die Plastikabdeckungen der Flaschen. Wischen Sie die frei liegenden Teile der Stopfen mit je einem Alkoholtupfer ab und lassen Sie diese trocknen, bevor Sie die Mix2Vial Packung (enthält das Filter Transfer Set) öffnen. Befolgen Sie dann die nachstehenden Anweisungen.

 1	1. Entfernen Sie das Deckpapier von der Mix2Vial Packung. Das Mix2Vial nicht aus dem Blister entnehmen!
 2	2. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit dem Blister greifen und die blaue Seite des Adapters voran senkrecht nach unten in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstechen.
 3	3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man den Blister am Siegelrand fasst und ihn senkrecht nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das Mix2Vial entfernt wird.
 4	4. Die Produktflasche auf eine feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn der transparenten Seite senkrecht nach unten in den Stopfen der Produktflasche einstechen. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.
 5	5. Mit der einen Hand die Produktseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn auseinander schrauben, um eine übermäßige Schaumbildung beim Auflösen des Produktes zu vermeiden. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem blauen Mix2Vial Adapter.
 6	6. Die Produktflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.
 7	7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vial Set verbinden, indem man sie im Uhrzeigersinn aufschraubt und die Luft in die Produktflasche injizieren.

Aufziehen der Lösung und Anwendung

	8. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und das Produkt durch langsames Zurückziehen der Kolbenstange in die Spritze aufziehen.
	9. Nachdem das Produkt vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei die Kolbenstange in ihrer Position halten) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial-Adapter gegen den Uhrzeigersinn abdrehen.

Verwenden Sie das beiliegende Venenpunktionsbesteck, führen Sie die Nadel in eine Vene. Lassen Sie das Blut bis zum Ende des Schlauchs fließen. Befestigen Sie die Spritze an dem Luer-Ende des Venenpunktionsbestecks. Zur Injektion werden Kunststoff-Einmalspritzen empfohlen, da geschliffene Oberflächen von Glasspritzen bei derartigen Lösungen zur Verklebung neigen. **Injizieren/infundieren Sie die Lösung langsam in die Vene (mit einer Geschwindigkeit von nicht mehr als 6 ml pro Minute)** entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes. Achten Sie sorgfältig darauf, dass kein Blut in die mit Produkt gefüllte Spritze gelangt.

Falls eine größere Menge Voncento erforderlich ist, kann man auch mehrere Flaschen Voncento mit Hilfe eines handelsüblichen Infusionssets (z.B. eine Infusionspumpe um Medikamente in eine Vene zu applizieren) zusammenführen. Die initial hergestellte Lösung Voncento sollte in diesen Fällen jedoch nicht weiter verdünnt werden.

Beobachten Sie sich auf jegliche sofort eintretende Überempfindlichkeitsreaktion. Wenn eine Nebenwirkung erfolgt, die mit der Verabreichung von Voncento in Zusammenhang gebracht werden könnte, müssen Sie die Injektion/Infusion abbrechen (siehe auch Abschnitt 2.).

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch Voncento Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn

- **Sie Symptome einer allergischen Reaktion bemerken**
In einigen Fällen kann es zu einer schweren allergischen Reaktion (Anaphylaxie) kommen, die zu schweren Atembeschwerden, Schwindel oder Schock führt. Überempfindlichkeitsreaktionen können die folgenden Symptome einschließen: Schwellung von Gesicht, Zunge, Mund oder Hals, Schluck- und Atembeschwerden, Nesselsucht, pfeifendes Atemgeräusch, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, quaddelartiger

Hautausschlag am ganzen Körper, Kopfschmerzen, niedriger Blutdruck, Unruhe, Herzrasen, Engegefühl in der Brust (inklusive Brustschmerzen und anderen Beschwerden im Brustbereich), Rückenschmerzen, Müdigkeit (Lethargie), Übelkeit, Erbrechen, Kribbeln.

- **Sie bemerken, dass das Medikament nicht mehr richtig wirkt (Blutung kann nicht gestoppt werden).** Bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Faktor VIII behandelt wurden, kommt es sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Patienten) zur Bildung von Inhibitor-Antikörpern. Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) tritt dies nur gelegentlich auf (bei weniger als 1 von 100 Patienten). Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel bzw. die Ihres Kindes möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Sie können einen Inhibitor (neutralisierenden Antikörper) gegen VWF entwickeln, wodurch VWF nicht mehr richtig wirkt.
- **Sie Symptome einer gestörten Durchblutung in Ihren Extremitäten (z.B. kalte oder blasse Extremitäten) oder in lebenswichtigen Organen (z.B. schwere Brustschmerzen) bemerken.** Insbesondere bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren besteht die Gefahr der Bildung von Blutgerinnseln (Thrombosen) (siehe auch Abschnitt 2).

Die folgende Nebenwirkung wurde *sehr häufig* beobachtet (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- Kopfschmerzen

Die folgende Nebenwirkung wurde *häufig* beobachtet (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- Anstieg der Körpertemperatur (Fieber).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden *gelegentlich* beobachtet (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- Geschmacksstörung (Dysgeusie)
- Veränderungen der Leberfunktionswerte

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Es wird erwartet, dass Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen entsprechen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte **nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Voncento aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und der Faltschachtel angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Nicht über 25°C lagern.
- Nicht einfrieren.
- Voncento enthält kein Konservierungsmittel, daher sollte das rekonstituierte Produkt möglichst sofort verbraucht werden.
- Falls das rekonstituierte Produkt nicht sofort verabreicht wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen vor Anwendung beim Anwender.
- Die Flasche in der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Voncento enthält

Der Wirkstoff ist:

250 I.E. FVIII und 600 I.E. VWF pro Flasche, nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung ungefähr 50 I.E./ml FVIII und 120 I.E./ml VWF.

500 I.E. FVIII und 1200 I.E. VWF pro Flasche, nach Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung ungefähr 50 I.E./ml FVIII und 120 I.E./ml VWF.

500 I.E. FVIII und 1200 I.E. VWF pro Flasche, nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung ungefähr 100 I.E./ml FVIII und 240 I.E./ml VWF.

1000 I.E. FVIII und 2400 I.E. VWF pro Flasche, nach Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung ungefähr 100 I.E./ml FVIII und 240 I.E./ml VWF.

Für zusätzliche Informationen, siehe Abschnitt „Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:“

Die sonstigen Bestandteile sind:

Calciumchlorid, Human-Albumin, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Saccharose, Trometamol

Siehe Abschnitt 2 „Voncento enthält Natrium“.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie Voncento aussieht und Inhalt der Packung

Voncento wird als weißes Pulver und Lösungsmittel zur Injektion / Infusion geliefert. Die zubereitete Lösung sollte klar bis leicht opaleszent sein, d.h. sie kann leicht schillern, wenn Sie sie gegen das Licht halten. Sie darf jedoch keine deutlich sichtbaren Teilchen (Partikel) enthalten.

Die Primärverpackung für das Produkt und das Lösungsmittel besteht aus Glasflaschen mit einem Gummistopfen, einer Kunststoffscheibe und einer Aluminiumkappe.

Packungsgrößen

Eine Packung mit 250 I.E./600 I.E. oder 500 I.E./1200 I.E. enthält:

- 1 Flasche mit Pulver
- 1 Flasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

- 1 Einmalspritze 10 ml
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer
- 1 unsteriles Pflaster

Packung mit 500 I.E./1200 I.E. oder 1000 I.E./2400 I.E. enthält:

- 1 Flasche mit Pulver
- 1 Flasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

- 1 Einmalspritze 10 ml
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer
- 1 unsteriles Pflaster

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 85 111 96 00

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Slovenija

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

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

Ísland
CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

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

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

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

Κύπρος
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Sverige
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

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

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dosierung

von Willebrand Syndrom:

Es ist unbedingt darauf zu achten, die Dosierung in I.E. auf Basis des Mengenverhältnisses des VWF:RCo zu berechnen.

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

Es sollten VWF:RCo Spiegel von > 0,6 I.E./ml (60%) und FVIII:C-Spiegel von > 0,4 I.E./ml (40%) angestrebt werden.

Bedarfsbehandlung

Im allgemeinen werden 40 – 80 I.E./kg von Willebrand Faktor (VWF:RCo) und 20-40 I.E. FVIII:C/kg Körpergewicht empfohlen, um eine Blutstillung zu erhalten.

Eine Anfangsdosis von 80 I.E./kg VWF:RCo kann erforderlich sein, besonders bei Patienten mit Typ 3 VWS, bei denen zur Erhaltung adäquater Plasmaspiegel höhere Dosen als bei anderen Typen des VWS erforderlich sein können.

Vorbeugung von Blutungen im Fall von Operationen:

Zur Vorbeugung von übermäßigen Blutungen während und nach Operationen sollte das Präparat 1 bis 2 Stunden vor der Operation verabreicht werden.

Eine angemessene Dosierung sollte alle 12 – 24 Stunden wiederholt werden. Dosierung und Dauer der

Therapie richten sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, nach Art und Ausmaß der Blutung und den VWF:RCo- und FVIII:C-Spiegeln.

Bei der Anwendung eines FVIII-enthaltenden VWF-Produktes sollte sich der behandelnde Arzt bewusst sein, dass eine kontinuierliche Behandlung einen übermäßigen Anstieg von FVIII:C verursachen kann. Zur Vermeidung eines starken Anstiegs von FVIII:C sollte nach einer 24 – 48 stündigen Behandlung eine Reduzierung der Dosierung, und/oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls, oder die Gabe eines VWF-Präparates mit einem niedrigen FVIII-Gehalt in Betracht gezogen werden.

Prophylaktische Behandlung:

Bei der Langzeitprophylaxe bei Patienten mit VWS wird eine Dosis von 25 - 40 I.E. VWF:RCo /kg Körpergewicht 1 bis 3 mal pro Woche empfohlen. Bei Patienten mit Magen-Darmblutungen oder Menstruationsblutungen können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig werden. Dosierung und Dauer der Anwendung richten sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, so wie auch nach ihren VWF:RCo und FVIII:C Plasmaspiegeln.

Kinder und Jugendliche mit VWS:

Behandlung von Blutungen

Im Allgemeinen werden bei Kindern und Jugendlichen 40 – 80 I.E./kg von Willebrand Faktor (VWF:RCo) und 20-40 I.E. FVIII:C/kg Körpergewicht empfohlen, um Blutungen zu behandeln.

Prophylaktische Behandlung:

Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren: Die Dosierung basiert auf den gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene.

Kinder < 12 Jahre: In einer klinischen Studie mit Kindern < 12 Jahren wurde gezeigt, dass diese eine geringere VWF-Aufnahme aufweisen als Patienten $\geq$ 12 Jahren. Basierend auf den Ergebnissen dieser klinischen Studie können 1 bis 3 mal pro Woche prophylaktische Dosen von 40 – 80 I.E. VWF:RCo/kg in Betracht gezogen werden.

Dosierung und Dauer der Anwendung richten sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, so wie auch nach ihren VWF:RCo und FVIII:C Plasmaspiegeln.

Hämophilie A:

Es ist unbedingt darauf zu achten, die Dosierung in I.E. auf Basis des Mengenverhältnisses des FVIII:C zu berechnen.

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Anzahl der zu verabreichenden Faktor VIII-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die sich auf den derzeitigen WHO-Konzentrat Standard für Faktor VIII-Produkte beziehen. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf das normale Humanplasma) oder bevorzugt in Internationalen Einheiten (bezogen auf den Internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine I.E. Faktor VIII-Aktivität entspricht dem Faktor VIII-Gehalt von 1 ml normalem Humanplasma.

Bedarfsbehandlung:

Die Berechnung der benötigten Dosis an Faktor VIII basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass 1 I.E. FVIII pro kg Körpergewicht die FVIII-Aktivität im Plasma um ca. 2 % der normalen Aktivität (in vivo recovery 2 I.E./dl) anhebt. Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% oder I.E./dl) x 0,5.

Die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Bei den folgenden Blutungsereignissen soll die Faktor VIII-Aktivität (in % der Norm oder I.E./dl) während des entsprechenden Zeitraums nicht unter den angegebenen Wert abfallen. Die folgende Tabelle dient als Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen:

Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter FVIII-Spiegel (% oder I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)
Blutung		
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen in der Mundhöhle	20 – 40	Wiederholung der Infusion alle 12 bis 24 Stunden für mind. 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerz) gestillt oder bis die Wundheilung abgeschlossen ist.
Ausgedehntere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 – 60	Wiederholung der Infusion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage, oder länger, bis zur Beseitigung des Schmerzzustandes und der akuten Bewegungseinschränkung.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Wiederholung der Infusion alle 8 bis 24 Stunden bis zur Aufhebung des lebensbedrohlichen Zustandes.
Chirurgische Eingriffe		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Wiederholung der Infusion alle 24 Stunden für mind. 1 Tag, bis die Wundheilung abgeschlossen ist.
Größere Eingriffe	80 – 100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Infusion alle 8 bis 24 Stunden bis zum adäquaten Abschluss der Wundheilung, dann Behandlung für mind. weitere 7 Tage zur Erhaltung einer FVIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl).

Therapieüberwachung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeiten werden geeignete Bestimmungen der Faktor VIII-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Einzelne Patienten können in ihrem Ansprechen auf Faktor VIII variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Recoveries zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (FVIII-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.

Prophylaktische Behandlung:

Bei der Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A betragen die üblichen Dosen 20 bis 40 I.E. FVIII/kg Körpergewicht in Intervallen von 2 bis 3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig werden.

Kinder und Jugendliche mit Hämophilie A:

Die Dosierung im Rahmen der Behandlung der Hämophilie A bei Kindern und Heranwachsenden im Alter < 18 Jahren richtet sich nach dem Körpergewicht und deshalb generell nach den gleichen Richtlinien wie für Erwachsene. In manchen Fällen können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig werden. Die Häufigkeit der Anwendung soll sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Ältere Menschen:

Für ältere Patienten ist keine Dosierungsanpassung notwendig.