

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voncento 250 IE FVIII / 600 IE VWF (5 ml vätska) pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (10 ml vätska) pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (5 ml vätska) pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF (10 ml vätska) pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Voncento 250 IE FVIII / 600 IE VWF pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska pulver innehåller nominellt:

- 250 IE\* human koagulationsfaktor VIII\*\* (FVIII).
- 600 IE\*\*\* human von Willebrand faktor\*\* (VWF).

Efter rekonstituering med 5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 50 IE/ml av FVIII och 120 IE/ml av VWF.

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska pulver innehåller nominellt:

- 500 IE\* human koagulationsfaktor VIII\*\* (FVIII).
- 1200 IE\*\*\* human von Willebrand faktor\*\* (VWF).

Efter rekonstituering med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 50 IE/ml av FVIII och 120 IE/ml av VWF.

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska pulver innehåller nominellt:

- 500 IE\* human koagulationsfaktor VIII\*\* (FVIII).
- 1200 IE\*\*\* human von Willebrand faktor\*\* (VWF).

Efter rekonstituering med 5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 100 IE/ml av FVIII och 240 IE/ml av VWF.

Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska pulver innehåller nominellt:

- 1000 IE\* human koagulationsfaktor VIII\*\* (FVIII),
- 2400 IE\*\*\* human von Willebrand faktor\*\* (VWF),

Efter rekonstituering med 10 ml vätska innehåller lösningen 100 IE/ml av FVIII och 240 IE/ml av VWF.

---

\* FVIII-aktiviteten (IE) bestäms enligt den europeiska farmakopéns kromogena assay. Den specifika FVIII-aktiviteten för Voncento, innan stabiliserare tillsätts, är ungefär 70 IE FVIII/mg protein.

\*\* framställt ur plasma från humandonatorer

\*\*\* VWF-aktiviteten bestäms enligt WHO-standarden för VWF. Den specifika VWF-aktiviteten för Voncento, innan stabiliserare tillsätts, är ungefär 100 IE VWF/mg protein.

Hjälpämne med känd effekt:

Voncento innehåller ungefär 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) natrium.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.  
Vitt pulver och klar, färglös vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Voncento kan användas för alla åldersgrupper.

##### von Willebrands sjukdom (VWD)

Profylax och behandling av blödning eller blödning vid kirurgi hos patienter med VWD när behandling enbart med desmopressin (DDAVP) är otillräcklig eller kontraindicerad.

##### Hemofili A (medfödd FVIII-brist)

Profylax och behandling av blödning hos patienter med hemofili A.

#### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandlingen av VWD och hemofili A bör övervakas av en läkare med erfarenhet av hemostatiska funktionsstörningar.

Beslutet att patienter med VWD och med hemofili A ska behandlas med produkten i hemmet ska fattas av den behandlande läkaren som ska försäkra sig om att lämplig träning ges och att användningen granskas i intervaller.

Förhållandet mellan FVIII:C och VWF:RCo i en injektionsflaska är ungefär 1:2,4.

##### Övervakning av behandlingen

Under behandlingens gång rekommenderas mätning av faktor VIII-nivåer för att anpassa dos och doseringsintervall för upprepade infusioner. Enskilda patienters svar på faktor VIII kan variera och olika halveringstider och recoveries kan erhållas. Dosering baserad på kroppsvikt kan behöva justeras för underviktiga och överviktiga patienter. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen genom koagulationsanalys (av faktor VIII-aktivitet i plasma) är absolut nödvändig, framför allt vid större kirurgiska ingrepp.

##### Dosering

###### *von Willebrands sjukdom*

Vid beräkning av dosen är det viktigt att använda det specificerade antalet IE VWF:RCo.  
Vanligtvis höjer 1 IE/kg VWF:RCo cirkulerande nivåer av VWF:RCo med 0,02 IE/ml (2 %).

Nivåer på > 0,6 IE/ml (60 %) VWF:RCo och > 0,4 IE/ml (40 %) FVIII:C bör uppnås.

Behandling vid behov

Vanligtvis rekommenderas 40-80 IE/kg von Willebrandfaktor (VWF:RCo) motsvarande 20-40 IE/kg kroppsvikt (BW) FVIII:C för att uppnå hemostas.

En initial dos på 80 IE/kg VWF:RCo kan krävas, särskilt hos patienter med VWD typ 3, då det kan fordras högre doser för att bibehålla adekvata nivåer än hos patienter med annan typ av VWD.

#### Blödningsprofylax vid kirurgi

För att förhindra omfattande blödning under eller efter ett kirurgiskt ingrepp bör administreringen påbörjas 1-2 timmar före det kirurgiska ingreppet.

En adekvat dos bör administreras på nytt var 12-24 timme. Dos och behandlingduration beror på patientens kliniska tillstånd, blödningens typ och svårighetsgrad samt nivå av både VWF:RCo och FVIII:C.

Vid behandling med en VWF-produkt som innehåller FVIII bör behandlande läkare beakta att fortsatt behandling kan orsaka en alltför stor ökning av FVIII:C. Efter 24-48 timmars behandling bör därför en reducerad dos och/eller förlängning av doseringsintervallet eller användning av en VWF produkt med låg nivå av FVIII övervägas, för att undvika en överdriven ökning av FVIII:C (se avsnitt 5.2).

#### Profylaxbehandling

För långtidsprofylax hos patienter med VWD ska en dos på 25 – 40 IE VWF:RCo/kg kroppsvikt övervägas vid en frekvens på 1 till 3 gånger per vecka. Hos patienter med gastrointestinala blödningar eller menorragi kan kortare doseringsintervall eller högre doser vara nödvändiga. Dosen och behandlingens längd beror på patientens kliniska status, liksom dess plasmanivåer av VWF:RCo och FVIII:C.

#### *Pediatrik VWD population*

##### Behandling av blödning

Vanligtvis rekommenderas 40 - 80 IE/kg von Willebrand faktor (VWF:RCo) vilket motsvarar 20 - 40 IE FVIII:C/kg kroppsvikt till pediatrika patienter för att behandla en blödning.

##### Profylaxbehandling

Patienter i åldern 12 till 18 år: Dos baseras på samma riktlinjer som för vuxna.

Patienter i åldern <12 år: Baserat på resultat från en klinisk studie där pediatrika patienter under 12 års ålder visade sig ha en lägre exponering av VWF bör ett profylaktiskt doseringsintervall på 40 – 80 IE övervägas (se avsnitt 5.2).

Dosen och behandlingens längd beror på patientens kliniska status, liksom dess plasmanivåer av VWF:RCo och FVIII:C.

#### *Hemofili A*

Vid beräkning av dosen är det viktigt att använda det specificerade antalet IE FVIII:C.

Dosering och substitutionsbehandlingens längd beror på svårighetsgraden av faktor VIII-bristen, på blödningens lokalisering och omfattning samt på patientens kliniska tillstånd.

Antalet faktor VIII-enheter som administreras anges i Internationella Enheter (IE), som är relaterat till gällande WHO-koncentratstandard för faktor VIII-produkter. faktor VIII-aktiviteten i plasma anges antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller företrädesvis i Internationella Enheter (i förhållande till en internationell standard för faktor VIII i plasma).

1 IE faktor VIII-aktivitet motsvarar mängden av faktor VIII i 1 ml normal, human plasma.

#### Behandling vid behov

Beräkningen av lämplig dos av faktor VIII baseras på det empiriska konstaterandet att 1 Internationell Enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvikt ökar faktor VIII-aktiviteten i plasma med cirka 2 % av den normala aktiviteten (*in vivo* recovery 2 IE/dl). Lämplig dos bestäms enligt följande formel:

Lämpligt antal enheter = kroppsvikt (kg) x önskad faktor VIII-ökning (% eller IE/dl) x 0,5.

Dosen som administreras och doseringsintervallet bör alltid anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall.

Vid följande hemorragiska tillstånd bör faktor VIII-aktiviteten inte sjunka under den angivna aktivitetsnivån i plasma (i % av den normala eller IE/dl) inom tidsperioden ifråga. Följande tabell kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi:

<b>Grad av hemorragi / Typ av kirurgiskt ingrepp</b>	<b>Lämplig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)</b>	<b>Doseringsintervall (timmar) / Behandlingsperiod (dagar)</b>
Hemorragi		
Tidig hemartros, muskel- eller oral blödning	20 – 40	Upprepa infusionen var 12-24 timme under minst 1 dag tills blödningsepisoden, påvisad av smärta, har upphört eller läkning har uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30 – 60	Upprepa infusionen var 12-24 timme i 3-4 dagar eller längre tills smärta och akut rörelseinskränkning har upphört.
Livshotande blödningar	60 – 100	Upprepa infusionen var 8-24 timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
Kirurgiska ingrepp		
Mindre kirurgiska ingrepp inklusive utdragning av tänder	30 – 60	Upprepa infusionen var 24 timme under minst 1 dag tills läkning uppnåtts.
Större kirurgiska ingrepp	80 - 100 (pre- och postoperativt)	Upprepa infusionen var 8-24 timme tills adekvat sårhäkning uppnåtts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII-aktiviteten mellan 30 % - 60 % (IE/dl).

#### Profylaxbehandling

För långtidsprofylax hos patienter med svår hemofili typ A är normal dos 20 till 40 IE faktor VIII per kg kroppsvikt, vilket ges med 2 till 3 dagars intervall. I vissa fall, särskilt hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga.

#### *Pediatrik hemofili A population*

Dosering hos barn och ungdomar i åldern < 18 år med hemofili A baseras på kroppsvikt och baseras därför vanligtvis på samma rekommendationer som för vuxna. I vissa fall kan kortare doseringsintervall eller högre doser vara nödvändiga. Doseringsintervallet bör alltid anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall.

Tillgänglig information beskrivs i avsnitt 4.8, och 5.2.

#### *Äldre*

Dosjustering är inte nödvändigt hos äldre.

#### Administreringssätt

För intravenös användning.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Den färdigberedda lösningen ska injiceras/infunderas långsamt intravenöst med en hastighet som är bekväm för patienten.

Injektions-/infusionshastigheten ska inte överskrida 6 ml per minut. Patienten bör observeras för eventuella omedelbara reaktioner. Om någon reaktion inträffar som kan ha samband med administreringen av Voncento ska injektionshastigheten minskas eller infusionen avbrytas, beroende på patientens kliniska tillstånd (se även avsnitt 4.4).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

Det rekommenderas starkt att produktnamn och tillverkningsnummer noteras varje gång Voncento administreras till en patient, detta för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverkningsnummer.

#### Överkänslighet

Allergiska överkänslighetsreaktioner kan förekomma. Om symtom på överkänslighetsreaktioner förekommer, bör patienter rådask att upphöra med användningen av produkten omedelbart och kontakta sin läkare. Patienter bör informeras om tidiga symtom på överkänslighetsreaktioner inklusive nässelödem, generell urtikaria, tryckkänsla över bröstet, pipande andning, lågt blodtryck och anafylaxi. Vid chocktillstånd skall gällande medicinsk standardbehandling för chock iakttas.

#### Virussäkerhet

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer, samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma administreras. Detta gäller även okända eller nya virus samt andra patogener.

Åtgärderna bedöms vara effektiva för höljeförsedda virus såsom humant immunbristvirus (HIV), hepatit B virus (HBV) och hepatit C virus (HCV) och det icke höljeförsedda hepatit A viruset (HAV).

Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus såsom parvovirus B19.

Parvovirus B19-infektioner kan vara allvarliga för gravida kvinnor (fetal infektion) och för personer med immunbrist eller förhöjd produktion av röda blodkroppar (t ex vid hemolytisk anemi).

Lämplig vaccination (hepatit A och B) bör övervägas för patienter som regelbundet/upprepat får faktor VIII/VWF produkter framställda ur human plasma.

#### von Willebrands sjukdom

Det finns risk för uppkomst av trombos, särskilt hos patienter med kända kliniska eller laboratoriemässiga riskfaktorer. Patienter i riskzonen måste därför övervakas med avseende på tidiga tecken på trombos. Profylax mot venös tromboembolism bör insättas enligt gällande rekommendationer.

Vid behandling med en VWF-produkt som innehåller FVIII bör behandlande läkare beakta att fortsatt behandling kan orsaka en alltför stor ökning av FVIII:C. Hos patienter som får VWF-produkter som innehåller FVIII bör plasmanivåer av FVIII:C observeras för att undvika alltför höga plasmanivåer av

FVIII:C, vilket kan medföra en ökad risk för tromboser och antitrombotiska åtgärder bör övervägas (se även avsnitt 5.2).

Patienter med VWD, särskilt patienter med typ 3, kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot VWF. Om förväntade plasmanivåer av VWF:RCo-aktivitet ej erhålls, eller om blödningen inte kan kontrolleras med en lämplig dos, ska lämplig analys utföras för att fastställa om VWF-inhibitorer är närvarande. Hos patienter med höga nivåer av inhibitorer kan behandlingen inte bara visa sig ineffektiv men också leda till anafylaktoida reaktioner och andra terapeutiska behandlingsalternativ bör övervägas.

## Hemofili A

### *Inhibitorer*

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande effekten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade metoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, där risken är störst inom de 50 första exponeringsdagarna men fortsätter under hela livet även om risken är mindre vanlig.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorernas titer, där låg titer utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laborietester. Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningar inte kontrolleras trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas. Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

### Kardiovaskulära händelser

Hos patienter som redan har kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsterapi med FVIII öka den kardiovaskulära risken.

### Kateterrelaterade komplikationer

Om en enhet för central venaccess (CVAD) krävs, ska risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas.

### Natriuminnehåll

#### Förpackningar med 250 IE FVIII / 600 IE VWF (5 ml vätska) och 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (5 ml vätska):

innehåller upp till 14,75 mg (0,64 mmol) natrium per flaska, ungefär 0,74% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

#### Förpackningar med 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (10 ml vätska) och 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF (10 ml vätska):

innehåller upp till 29,50 mg (1,28 mmol) natrium per flaska ungefär 1,48% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

### Pediatrik population

De angivna varningarna och försiktighetsåtgärderna gäller för både vuxna och pediatrika patienter.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktioner mellan VWF och FVIII med andra läkemedel har studerats.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Voncento.

##### von Willebrands sjukdom

Det finns ingen tillgänglig erfarenhet av behandling av gravida eller ammande kvinnor. Voncento bör administreras till gravida eller ammande kvinnor med VWF-brist endast om det är klart indicerat med hänsyn till att förlossningen innebär en ökad risk för haemorragiska händelser hos dessa patienter.

##### Hemofili A

Då förekomsten av hemofili A är sällsynt hos kvinnor, finns det inte erfarenhet från behandling under graviditet och amning.

Därför ska Voncento användas under graviditet och amning endast om det är klart indicerat.

##### Fertilitet

Data avseende fertilitet saknas.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Voncento har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Under behandling med Voncento kan följande biverkningar förekomma: Överkänslighet eller allergiska reaktioner, tromboemboliska händelser, pyrexia, huvudvärk, dysgeusi och avvikande leverfunktionstest. Vidare kan patienter utveckla inhibitorer mot FVIII och VWF.

##### Lista över biverkningar i tabellform

Den tabell som presenteras nedan är uppdelad enligt organklassificeringen i MedDRA-systemet.



Frekvenser har utvärderats enligt följande kriterier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvens presenteras biverkningarna i fallande ordning med avseende på allvarlighetsgrad.

Organsystem enligt MedDRA	Biverkning*	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande FVIII-antikroppar	Mindre vanliga (PTPs)** Mycket vanliga (PUPs)** Ingen känd frekvens*
	Inhiberande VWF-antikroppar	
Immunsystemet	Överkänslighet (inklusive takykardi, bröstsmärta, obehag i bröstet och ryggsmärta)	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi	Mindre vanliga
Blodkärl	Tromboemboliska händelser	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrex Huvudvärk	Vanliga Mycket vanliga
Undersökningar	Avvikande leverfunktionstest	Mindre vanliga

\*Biverkningar som bedömts vara relaterade till administreringen av Voncento.

\*\*Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = previously treated patients = patienter som har behandlats tidigare, PUP = previously untreated patients = patienter som inte har behandlats tidigare.

\*\*\*Observerat genom övervakning efter marknadsföring, inte observerade i kliniska prövningar.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Överkänslighet (allergiska reaktioner)*

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (vilka kan inkludera angioödem, brännande känsla och sveda på infusionsstället, frossa, flush, generell urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotension, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryckkänsla över bröstet (inklusive bröstsmärta och obehag i bröstet), ryggsmärta, stickande känsla, kräkning, pipande andning) har observerats och kan i vissa fall utvecklas till svår anafylaxi (inklusive chock).

#### *FVIII-inhibering*

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive Voncento. Om sådana inhibitorer utvecklas kan det manifesteras sig genom ett otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili.

#### *VWF-inhibering*

Patienter med VWD, särskilt typ 3-patienter, kan utveckla neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot VWF. Om sådana inhibitorer bildas yttrar det sig som ett otillräckligt kliniskt svar. Sådana antikroppar är utlösande faktorer och kan förekomma samtidigt som anafylaktiska reaktioner. Därför ska patienter som får en anafylaktisk reaktion undersökas med avseende på förekomst av inhibitorer. I dessa fall rekommenderas det att man tar kontakt med ett specialiserat hemofilicenter.

#### *Tromboemboliska händelser*

Hos patienter med VWD finns en risk för uppkomst av tromboemboliska händelser, särskilt hos patienter med kända kliniska eller laboratoriemässiga riskfaktorer. Hos patienter som ges VWF-produkter som innehåller FVIII kan alltför höga plasmanivåer av FVIII:C under längre tid medföra ökad risk för tromboemboliska händelser (se även avsnitt 4.4).

För säkerhet beträffande smittsamma agens, se avsnitt 4.4.

## Pediatriisk population

Frekvens, typ och allvarlighetsgrad av biverkningar hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## **4.9 Överdoser**

Fem fall av överdosering har rapporterats från kliniska prövningar. Dessa rapporter har inte förknippats med några biverkningar.

Risken för trombos kan inte uteslutas vid en stor överdos, särskilt hos patienter med VWF.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika: blodkoagulationsfaktorer, von Willebrand faktor och koagulationsfaktor VIII i kombination.

ATC-kod: B02BD06

#### von Willebrands sjukdom

Human plasmaderiverad VWF som administreras exogent verkar på samma sätt som endogen VWF.

Administrering av VWF korrigerar hemostatiska avvikelser hos patienter som har brist på VWF (VWD) på två sätt:

- VWF återställer trombocytadhesionen till det vaskulära subendotelet vid platsen för kärlskadan (eftersom det binds både till det vaskulära subendotelet och till trombocytmembranet) och ger primär hemostas, vilket visas genom en förkortad blödningstid. Denna effekt uppkommer omedelbart och beror till stor del på nivån av polymerisering av proteinet.
- VWF ger fördröjd korrigerande av åtföljande FVIII-brist. Vid intravenös administrering binds VWF till endogent FVIII (vilket patienten bildar normalt) och genom att stabilisera denna faktor undviks dess snabba nedbrytning. På grund av detta återställer administrering av ren VWF (VWF-produkt med låg halt av FVIII) FVIII:C-nivån till normal nivå som en sekundär effekt efter den första infusionen, med en liten fördröjning.
- Administrering av en VWF-produkt som innehåller FVIII:C återställer FVIII:C till normal nivå omedelbart efter den första infusionen.

#### Hemofili A

Human plasmaderiverad FVIII som administreras exogent verkar på samma sätt som endogen FVIII.

FVIII/VWF-komplexet består av två molekyler (VIII och VWF) med skilda fysiologiska funktioner. När FVIII infunderas i en patient med hemofili binds denna till VWF i patientens cirkulation. Aktiverad FVIII fungerar som cofaktor för aktiverad faktor IX, vilket accelererar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur förändrar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas. Hemofili A är en könsbunden ärftlig störning av blodkoagulationen till följd av minskade nivåer av faktor FVIII och leder till rikliga blödningar i leder, muskler eller inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av olycksfall eller

kirurgiska ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av FVIII, vilket möjliggör en temporär korrigering av faktorbristen och korrigering av blödningstendensen.

Notera att årlig blödningsfrekvens (ABR) inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrationer och mellan olika kliniska studier.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### von Willebrands sjukdom

Farmakokinetiken för Voncento har utvärderats hos patienter med VWD då ingen blödning förelåg.

Baserat på en farmakokinetisk studie med 12 försökspersoner  $\geq 12$  år med VWD observerades följande farmakokinetiska karakteristika för VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB och FVIII:C:

parameter	VWF:RCo			VWF:Ag			VWF:CB			FVIII:C		
	N	median	range	N	median	range	N	median	range	N	median	range
Inkrementell recovery (IE/ml)/(IE/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
Halveringstid (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 <sub>0-72</sub> (h*IE/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 <sub>max</sub> (IE/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 <sub>max</sub> (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 <sub>min</sub> (IE/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
Totalt clearance (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 <sub>ss</sub> (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 = yta under kurvan; C<sub>max</sub> = maximal koncentration; C<sub>min</sub> = minimal koncentration; IE = Internationell enhet; MRT = Mean residence time, N = antal försökspersoner; t<sub>max</sub> = tid till maximal koncentration; V<sub>s</sub> = distributionsvolym vid steady state; VWF:Ag = von Willebrand faktor: Antigen; VWF:CB = von Willebrand faktor: Kollagenbinding; VWF:Ro = von Willebrand faktor: Ristocetin cofaktor; FVIII:C = koagulant.

Relativt innehåll av HMW (hög molekylvikt) VWF multimerer hos Voncento är i genomsnitt 86 % jämfört med normal human plasma (NHP).

### Hemofili A

Farmakokinetiken för Voncento har utvärderats hos patienter med hemofili A då ingen blödning förelåg.

Baserat på en farmakokinetisk studie med 16 försökspersoner  $\geq 12$  års ålder med hemofili A observerades följande farmakokinetiska karakteristika för FVIII:C:

parameter	FVIII:C		
	N	median	range
Inkrementell recovery (IE/ml)/(IE/kg)	16	0,021	0,011-0,032
Halveringstid (h)	16	13,74	8,78-18,51
AUC <sub>0-48</sub> (h*IE/ml)	16	13,09	7,04-21,79
MRT (h)	16	16,62	11,29-26,31
C <sub>max</sub> (IE/ml)	16	1,07	0,57-1,57
T <sub>max</sub> (h)	16	0,50	0,42-4,03
C <sub>min</sub> (IE/ml)	16	0,06	0,02-0,11
Totalt clearance(ml/(h*kg))	16	3,82	2,30-7,11
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	16	61,2	35,1-113,1

AUC = yta under kurvan; C<sub>max</sub> = maximal koncentration; C<sub>min</sub> = minimal koncentration; IE = Internationell enhet; MRT = mean residence time, N = antal försökspersoner; t<sub>max</sub> = tid till maximal koncentration; V<sub>s</sub> = distributionsvolym vid steady state; FVIII:C = Faktor VIII: koagulant

## Pediatrik population

### von Willebrands sjukdom

Den farmakokinetiska datan hos patienter med von Willebrands sjukdom är mycket lik den som observerats i den vuxna populationen.

Farmakokinetiken för en enkeldos på 80 IE VWF:RCo/kg kroppsvikt utvärderades i pediatrika försökspersoner yngre än 12 år med svår VWD (se tabell nedan). Efter infusion uppnåddes maximala koncentrationer av VWF-markörer (VWF:RCo, VWF:Ag, och VWF:CB) och FVIII:C omedelbart med en median Inkrementell recovery (IR) på 0,012-0,016 (IE/ml)/(IE/kg) för VWF-markörer och 0,018-0,020 (IE/ml)/(IE/kg) för FVIII:C. Medianvärdet för eliminerings t<sub>1/2</sub> för VWF-markörer var mellan 10,00 och 13,48 h medan FVIII:C hade en längre t<sub>1/2</sub> på mellan 11,40 och 19,54 h på grund av en plataeffekt som kan utgöra en nettoeffekt av minskande nivåer av exogent FVIII kombinerat med ökade endogena FVIII-nivåer. Farmakokinetiska parametrar från den upprepade farmakokinetikutvärderingen liknade de från den initiala farmakokinetiken. Exponering och disposition av Voncento var jämförbara mellan försökspersoner <6 år och 6-12 år.

Initiala farmakokinetiska parametrar justerade för baseline för VWF och FVIII:C hos försökspersoner <6 (N=9) och 6-12 år (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)		
	<6 years		6-12 years		<6 years		6-12 years		<6 years		6-12 years		<6 years		6-12 years	
Inkrementell recovery (IE/ml)/(IE/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)
Halveringstid (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 <sub>0-72</sub> (h*IE/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 <sub>max</sub> (IE/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 <sub>max</sub> (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)
Totalt clearance (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 <sub>ss</sub> (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 = yta under kurvan; C<sub>max</sub> = maximal koncentration; IE = Internationell enhet; MRT = mean residence time, N = antal försökspersoner; t<sub>max</sub> = tid till maximal koncentration; V<sub>ss</sub> = distributionsvolym vid steady state; VWF:Ag = von Willebrand faktor; Antigen; VWF:CB = von Willebrand faktor; Kollagenbinding; VWF:RCo = von Willebrand faktor; Ristocetin cofaktor, FVIII:C = Faktor VIII: koagulant.

### Hemofili A

Farmakokinetiken för en engångsdos på 50 IE FVIII/kg kroppsvikt utvärderades hos 31 pediatrika patienter yngre än 12 år med hemofili A (se tabellen nedan). Maximala koncentrationer av FVIII:C uppnådes omedelbart efter infusion med ett median IR-värde på cirka 0,016 (IE/ml)/(IE/kg) för FVIII:C. Medianvärdet för eliminerings  $t_{1/2}$  för FVIII:C var cirka 10 timmar. Farmakokinetiska parametrar från den upprepade farmakokinetiska utvärderingen liknade de från den första farmakokinetiska utvärderingen. Exponering och disposition av Voncento var jämförbar mellan försökspersoner < 6 år och 6-12 år.

Baslinjejusterade initiala farmakokinetiska parametrar för FVIII:C hos försökspersoner < 6 (N = 15) och 6-12 år (N = 16)

parameter	FVIII:C					
	N	median	range	N	median	range
	<6 år			6-12 år		
Inkrementell recovery (IE/ml)/(IE/kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Halveringstid (t)	15	9,62	7,75-18,20	16	10,00	8,89-12,50
AUC <sub>0-48</sub> (t*IE/ml)	15	8,23	3,96-11,04	16	9,90	6,17-17,62
MRT (t)	15	13,51	7,95-17,38	16	13,89	12,11-17,07
C <sub>max</sub> (IE/ml)	15	0,75	0,46-0,94	16	0,84	0,51-1,21
T <sub>max</sub> (t)	15	0,58	0,53-0,58	16	0,58	0,50-1,00
Totalt clearance (ml/(h*kg))	15	6,22	4,22-11,34	16	4,88	2,54-7,74
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	15	75,3	63,8-197,2	16	71,9	42,1-109,3

AUC = area under kurvan; C<sub>max</sub> = maximal plasmakoncentration; C<sub>min</sub> = minimal plasmakoncentration; IE = internationell enhet; MRT = genomsnittlig vistelsetid; N = antal försökspersoner; t<sub>max</sub> = tid till maximal koncentration; V<sub>ss</sub> = distributionsvolymen vid steady state; FVIII:C = faktor VIII: Koagulant

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Voncento innehåller de aktiva innehållsämnen FVIII och VWF som är deriverade från human plasma och verkar som endogena beståndsdelar i plasma. Prekliniska studier med upprepade dosering (kronisk toxicitet, karcinogenicitet och mutagenicitet) är inte genomförbara i konventionella djurmodeller på grund av utveckling av antikroppar efter administrering av heterologa humana proteiner.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:  
 Kalciumklorid  
 Humant albumin  
 Natriumklorid  
 Natriumcitrat  
 Sackaros  
 Trometamol

#### Vätska

Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, spädningsvätska eller lösningar förutom de som nämns i avsnitt 6.1.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter rekonstituering har kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning påvisats i 8 timmar vid förvaring i rumstemperatur (vid högst 25 °C). Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är hållbarheten under användning och förhållandena före användning, användarens ansvar och bör normalt sett inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Voncento 250 IE FVIII / 600 IE VWF pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Pulver (250 IE/600 IE) i en injektionsflaska (typ I glas), med en propp (gummi), en skiva (plast) och ett lock (aluminium).

5 ml vätska i en injektionsflaska (typ I glas), med en propp (gummi) en skiva (plast) och ett lock (aluminium).

En förpackning innehåller:

- 1 injektionsflaska med pulver
- 1 injektionsflaska med 5 ml vatten för injektionsvätskor
- 1 överföringsset med filter 20/20

Innerkartongen innehåller:

- 1 engångsspruta 10 ml
- 1 venpunktionsset
- 2 alkoholtorkar
- 1 icke-sterilt plåster

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Pulver (500 IE/1200 IE) i en injektionsflaska (typ I glas), med en propp (gummi), en skiva (plast) och ett lock (aluminium).

10 ml vätska i en injektionsflaska (typ I glas), med en propp (gummi) en skiva (plast) och ett lock (aluminium).

En förpackning innehåller:

- 1 injektionsflaska med pulver
- 1 injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor
- 1 överföringsset med filter 20/20

Innerkartongen innehåller:

- 1 engångsspruta 10 ml
- 1 venpunktionsset
- 2 alkoholtorkar
- 1 icke-sterilt plåster

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (5 ml vätska) pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

Pulver (500 IE/1200 IE) i en injektionsflaska (typ I glas), med en propp (gummi), en skiva (plast) och ett lock (aluminium).

5 ml vätska i en injektionsflaska (typ I glas), med en propp (gummi) en skiva (plast) och ett lock (aluminium).

En förpackning innehåller:

- 1 injektionsflaska med pulver
- 1 injektionsflaska med 5 ml vatten för injektionsvätskor

1 överföringsset med filter 20/20  
Innerkartongen innehåller:  
1 engångsspruta 10 ml  
1 venpunktionsset  
2 alkoholtorkar  
1 icke-sterilt plåster

Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF (10 ml vätska) pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

Pulver (1000 IE/2400 IE) i en injektionsflaska (typ I glas), med en propp (gummi), en skiva (plast) och ett lock (aluminium).

10 ml vätska i en injektionsflaska (typ I glas), med en propp (gummi) en skiva (plast) och ett lock (aluminium).

En förpackning innehåller:  
1 injektionsflaska med pulver  
1 injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor  
1 överföringsset med filter 20/20  
Innerkartongen innehåller:  
1 engångsspruta 10 ml  
1 venpunktionsset  
2 alkoholtorkar  
1 icke-sterilt plåster

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

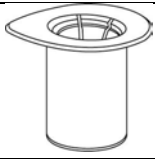
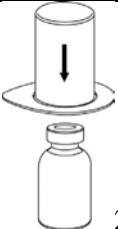
### Allmänna instruktioner


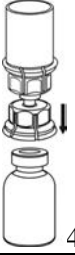



Lösningen ska vara klar eller lätt opalescent. Efter filtrering/uppdragning (se nedan) ska lösningen kontrolleras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan den administreras. Använd inte lösningen om den är oklar eller innehåller flagor eller partiklar.

Beredning och uppdragning i sprutan måste göras under aseptiska förhållanden.

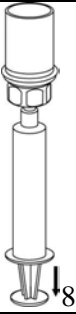
### Beredning

Värm vätskan till rumstemperatur. Avlägsna locken från flaskorna med pulver och vätska och behandla gummipropparnas ytor med en antiseptisk lösning. Låt dem torka innan Mix2Vial-förpackningen öppnas.

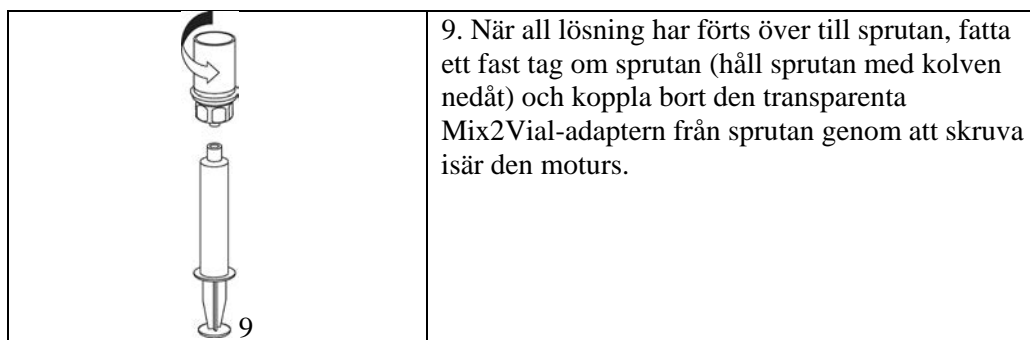
	1. Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av locket. Ta inte ut Mix2Vial-setet ur blisterförpackningen!
	2. Placera flaskan med vätska på en plan, ren yta och håll fast flaskan stadigt. Ta Mix2Vial-setet med blisterförpackningen och tryck ner spetsen på den blå adapterdelen rakt ner genom spädningvätskans propp.

	<p>3. Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att ta tag om kanten och dra rakt upp. Se till att endast blisterförpackningen tas bort, inte Mix2Vial-setet.</p>
	<p>4. Ställ flaskan med produkten på ett plant och fast underlag. Vänd vätskeflaskan med det festsatta Mix2Vial-setet och tryck spetsen på den transparenta adapterdelen rakt ner genom pulverflaskans propp. Vätskan kommer automatiskt att rinna över till pulverflaskan.</p>
	<p>5. Fatta med ena handen tag i den del av Mix2Vial-setet där pulverflaskan sitter och fatta med den andra handen tag i den del där vätskeflaskan sitter och skruva försiktigt isär setet moturs i 2 delar för att undvika alltför stor skumbildning vid upplösning av pulvret. Kassera vätskeflaskan med den blå Mix2Vial-delen festsatt.</p>
	<p>6. Roter försiktigt pulverflaskan med den festsatta transparenta adaptern tills pulvret löst sig fullständigt. Skaka inte flaskan.</p>
	<p>7. Dra in luft i en tom, steril spruta. Medan pulverflaskan står rakt upp kopplas sprutan ihop med Luer-lock inpassningen på Mix2Vial-delen genom att skruva medurs. Spruta in luft i flaskan.</p>

### Uppdragning och användning

	<p>8. Medan sprutkolven hålls intryckt, vänd flaskan upp och ned tillsammans med set och spruta. Dra in lösningen i sprutan genom att långsamt föra kolven tillbaka.</p>
---	--





Vid injektion av Voncento ska endast medföljande administreringsset användas eftersom behandlingssvikt kan uppkomma på grund av att FVIII adhererar till insidan på viss injektions-/infusionsutrustning.

I fall då stora volymer Voncento krävs är det möjligt att samla flera injektionsflaskor med Voncento i ett i handeln tillgängligt infusionsset (t.ex. en injektionspump för intravenös applicering av läkemedel). I dessa fall ska den initialt beredda lösningen av Voncento inte spädas ytterligare.

Administrera långsamt lösningen intravenöst (se avsnitt 4.2), och var noggrann med att inte få in något blod i sprutan med färdigberedd lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 augusti 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 26 april 2018

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

## **BILAGA II**

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

**A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

CSL Behring AG  
Wankdorfstrasse 10  
3014 Bern  
Schweiz

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

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

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom sex månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**  
**Ytterkartong 250 IE/600 IE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Voncento 250 IE FVIII / 600 IE VWF (5 ml vätska) pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning  
human koagulationsfaktor VIII /human von Willebrandfaktor

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

250 IE human koagulationsfaktor VIII  
600 IE human von Willebrandfaktor

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Övriga innehållsämnen: kalciumklorid, humant albumin, natriumklorid, natriumcitrat, sackaros, trometamol.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med pulver

1 injektionsflaska med 5 ml vatten för injektionsvätskor

1 överföringsset med filter 20/20

Innerkartongen innehåller:

1 engångsspruta 10 ml

1 venpunktionsset

2 alkoholtorkar

1 icke-sterilt plåster

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/857/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Voncento 250 IE / 600 IE

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:  
SN:  
NN:



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**Injektionsflaska med pulver 250 IE/600 IE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Voncento 250 IE FVIII / 600 IE VWF  
pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
För i.v. användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

koagulationsfaktor VIII 250 IE  
von Willebrandfaktor 600 IE

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**etikett spädningsvätska 5 ml**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vatten för injektionsvätskor

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**  
**Ytterkartong 500 IE/1200 IE**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (10 ml vätska) pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning  
human koagulationsfaktor VIII /human von Willebrandfaktor

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

500 IE human koagulationsfaktor VIII  
1200 IE human von Willebrandfaktor

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Övriga innehållsämnen: kalciumklorid, humant albumin, natriumklorid, natriumcitrat, sackaros, trometamol.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med pulver

1 injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor

1 överföringsset med filter 20/20

Innerkartongen innehåller:

1 engångsspruta 10 ml

1 venpunktionsset

2 alkoholtorkar

1 icke-sterilt plåster

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/857/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Voncento 500 IE / 1200 IE

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**Injektionsflaska med pulver 500 IE/1200 IE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF  
pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
För i.v. användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

koagulationsfaktor VIII 500 IE  
von Willebrandfaktor 1200 IE

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**etikett spädningsvätska 10 ml**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vatten för injektionsvätskor

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

10 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**  
**Ytterkartong 500 IE/1200 IE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (5 ml vätska) pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning  
human koagulationsfaktor VIII /human von Willebrandfaktor

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

500 IE human koagulationsfaktor VIII  
1200 IE human von Willebrandfaktor

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Övriga innehållsämnen: kalciumklorid, humant albumin, natriumklorid, natriumcitrat, sackaros, trometamol.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med pulver

1 injektionsflaska med 5 ml vatten för injektionsvätskor

1 överföringsset med filter 20/20

Innerkartongen innehåller:

1 engångsspruta 10 ml

1 venpunktionsset

2 alkoholtorkar

1 icke-sterilt plåster

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För intravenös användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskorna i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/857/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Voncento 500 IE / 1200 IE

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:  
SN:  
NN:



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**Injektionsflaska med pulver 500 IE/1200 IE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Voncento 500 IE FVIII/1200 IE VWF  
pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
För i.v. användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

koagulationsfaktor VIII 500 IE  
Von Willebrandfaktor 1200 IE

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**etikett spädningsvätska 5 ml**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vatten för injektionsvätskor

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**  
**Ytterkartong 1000 IE/2400 IE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF (10 ml vätska) pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning  
human koagulationsfaktor VIII /human von Willebrandfaktor

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

1000 IE human koagulationsfaktor VIII  
2400 IE human von Willebrandfaktor

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Övriga innehållsämnen: kalciumklorid, humant albumin, natriumklorid, natriumcitrat, sackaros, trometamol.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med pulver  
1 injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor  
1 överföringsset med filter 20/20  
Innerkartongen innehåller:  
1 engångsspruta 10 ml  
1 venpunktionsset  
2 alkoholtorkar  
1 icke-sterilt plåster

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För intravenös användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskorna i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/857/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Voncento 1000 IE / 2400 IE

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**Injektionsflaska med pulver 1000 IE/2400 IE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF  
pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
För i.v. användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

koagulationsfaktor VIII 1000 IE  
Von Willebrandfaktor 2400 IE

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**etikett spädningsvätska 10 ml**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vatten för injektionsvätskor

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

10 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Innerkartong för administreringsset

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tillbehör för administrering

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

-

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

-

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

-

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

-

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

-

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

-

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

-

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

-

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

-

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

-

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

LOT

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

-

**15. BRUKSANVISNING**

-

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

<Braille krävs ej>



## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

**Voncento 250 IE FVIII / 600 IE VWF (5 ml vätska) pulver och vätska till injektions-  
/infusionsvätska, lösning**  
**Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (10 ml vätska) pulver och vätska till injektions-  
/infusionsvätska, lösning**  
**Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (5 ml vätska) pulver och vätska till injektions-  
/infusionsvätska, lösning**  
**Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF (10 ml vätska) pulver och vätska till injektions-  
/infusionsvätska, lösning**  
human koagulationsfaktor VIII,  
human von Willebrandfaktor

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

### **1. Vad Voncento är och vad det används för**

Produkten är tillverkad av human plasma (den flytande delen av blodet) och innehåller de aktiva substanserna human koagulationsfaktor VIII (FVIII) och human von Willebrandfaktor (VWF).

Voncento används för alla åldersgrupper för att förebygga eller stoppa blödningar orsakade av bristen på VWF vid von Willebrands sjukdom (VWD) och bristen på FVIII vid hemofili A. Voncento används endast när behandling med ett annat läkemedel, desmopressin, inte är effektivt själv eller inte kan ges.

VWF och FVIII är inblandade i blodets levring. Brist på någon av faktorerna innebär att blodet inte kan levera sig lika snabbt som det ska och därför finns det en ökad benägenhet att blöda. Ersättning av VWF och FVIII med Voncento reparerar tillfälligt koagulationsmekanismerna.

Eftersom Voncento innehåller både FVIII och VWF är det viktigt att veta vilken faktor du behöver mest. Om du har hemofili A kommer din läkare förskriva Voncento med ett specificerat antal enheter FVIII. Om du har VWD (von Willebrands sjukdom) kommer din läkare förskriva Voncento med ett specificerat antal enheter VWF.

### **2. Vad du behöver veta innan du använder Voncento**

**Använd inte Voncento**

- om du är allergisk mot VWF eller FVIII eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

## Varningar och försiktighet

### Spårbarhet

Det rekommenderas starkt att du antecknar datum för administrering, tillverkningsnummer och den injicerade volymen i en behandlingsdagbok varje gång Voncento ges.

Tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal innan du använder Voncento.

- Allergiska överkänslighetsreaktioner kan uppkomma. **Om symtom på överkänslighetsreaktioner uppstår ska du omedelbart sluta använda läkemedlet och kontakta din läkare.** Din läkare bör informera dig om **tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner.** Dessa inkluderar nässelfeber, generaliserat hudutslag, tryck över bröstet, väsande andning, blodtrycksfall och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som orsakar svåra andningssvårigheter eller yrsel).
- Utveckling av **inhibitorer** (antikroppar) är en känd komplikation som kan uppträda vid behandling med alla faktor VIII-läkemedel. Inhibitorerna hindrar, särskilt vid höga halter, att behandlingen fungerar som den ska. Du eller ditt barn kommer att övervakas noggrant avseende utveckling av sådana inhibitorer. Om du eller ditt barn drabbas av en blödning som inte kan kontrolleras med Voncento ska du omedelbart tala om det för din läkare.
- Berätta för läkare eller apotekspersonal om du har en hjärtsjukdom eller har riskfaktorer för hjärtsjukdom
- Om du behöver en enhet för central venaccess (CVAD) för att tillföra Voncento, ska läkaren beakta risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakterier i blodet (bakteriemi) och bildning av en blodpropp i det blodkärl (trombos) där katetern är införd.
- von Willebrands sjukdom  
Om du har en känd risk för att bilda blodproppar, ska du övervakas för tidiga tecken på trombos (blodpropp). Din läkare kommer att ge dig behandling för att förhindra trombos.

## Virussäkerhet

När läkemedel tillverkas av humant blod eller plasma, vidtas speciella åtgärder från tillverkaren för att förhindra att infektioner överförs till patienter. Dessa inkluderar:

- Noggrant urval av blod- och plasmadonatorer för att försäkra sig om att personer med risk för att vara smittbärare utesluts,
- Testande av varje donation och plasmapool för tecken på virus/infektioner,
- Införande av steg i hanteringen av blodet eller plasman som kan inaktivera eller avskilja virus.

Trots dessa åtgärder kan risken för överföring av infektion inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkas av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra typer av infektioner.

De åtgärder som vidtagits anses vara effektiva mot så kallade "höljeförsedda" virus, såsom humant immunbristvirus (HIV, aidsvirus), hepatit B- och hepatit C-virus (som orsakar leverinflammation) och det "icke höljeförsedda" viruset hepatit A-virus (som också orsakar leverinflammation).

Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus såsom parvovirus B19.

Parvovirus B19-infektion kan vara allvarlig

- för gravida kvinnor (eftersom det finns en risk för att det ofödda barnet infekteras) och
- för individer med försämrat immunförsvar eller med en ökad produktion av röda blodkroppar på grund av vissa typer av anemi (t.ex. sicklecellanemi eller hemolytisk anemi).

Din läkare kan komma att föreslå att du vaccinerar dig mot Hepatit A och B om du regelbundet/uppreat behandlas med plasmahärledda läkemedel som Voncento.

### **Barn och ungdomar**

De angivna varningarna och försiktighetsåtgärderna gäller för ungdomar och barn.

### **Andra läkemedel och Voncento**

- Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Graviditet och amning**

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.
- Voncento ska endast användas under graviditet och amning då det absolut behövs.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Voncento påverkar inte förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

### **Voncento innehåller natrium**

Förpackningarna 250 IE FVIII /600 IE VWF (5 ml vätska) och 500 IE FVIII /1200 IE VWF (5 ml vätska) innehåller upp till 14,75 mg natrium per flaska (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt). Detta motsvarar 0,74 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Förpackningarna på 500 IE FVIII /1200 IE VWF (10 ml vätska) och 1000 IE FVIII /2400 IE VWF (10 ml vätska) innehåller upp till 29,50 mg natrium per flaska (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt). Detta motsvarar 1,48 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta bör beaktas om du har ordinerats saltfattig kost.

## **3. Hur du använder Voncento**

Din behandling ska ske under överinseende av en läkare som har erfarenhet av behandling av blödningsrubbningsr.

Om din läkare tycker att du kan administrera Voncento själv kommer din läkare att förse dig med lämpliga instruktioner. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

### **Dosering**

Den mängd av VWF och FVIII som du behöver och behandlingstiden beror på:

- svårighetsgraden på din sjukdom
- var blödningsr är och hur omfattande den är
- ditt kliniska tillstånd
- din kroppsvikt

(se även avsnitt ”Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal”).

Om du har fått Voncento för användning i hemmet kommer din läkare att se till att någon visar dig hur du ska injicera det och att du vet hur mycket som ska användas.

Följ anvisningarna från din läkare.

### Användning för barn och ungdomar

Dosen för barn och ungdomar i åldern < 18 år baseras på kroppsvikt och grundas därför generellt sett på samma instruktioner som för vuxna. I vissa fall, särskilt hos yngre patienter, kan högre doser behövas.

#### Om du har använt för stor mängd av Voncento

Fem fall av överdosering har rapporterats från kliniska prövningar. De rapporterna har inte förknippats med några biverkningar. Risken att bilda blodproppar (trombos) kan dock inte uteslutas vid extremt hög dos, speciellt hos patienter med VWD.

#### Om du har glömt att använda Voncento

- Ta omedelbart nästa dos och fortsätt med regelbundna intervall enligt din läkares rekommendation.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### Om du slutar att använda Voncento

Sluta inte att använda Voncento utan att rådfråga läkare.

### **Beredning och användning**

#### Allmänna instruktioner

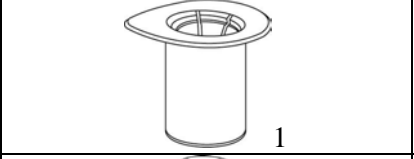
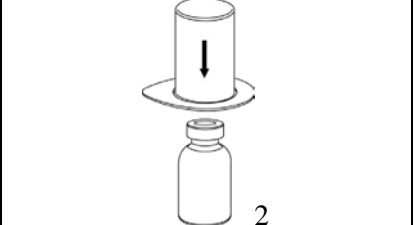
- Pulvret ska blandas med spädningsvätskan (vätskan) och dras upp från injektionsflaskan under aseptiska förhållanden.
- Voncento kan inte blandas med andra läkemedel, spädningsvätskor eller lösningar förutom de som nämns i avsnitt 6.
- Lösningen ska vara klar och lätt opalescent (halvgenomskinlig), dvs den kan glimma till om den hålls upp mot ljuset men får inte innehålla några synliga partiklar. Efter filtrering eller fyllning av sprutan (se nedan) ska lösningen synas (kontrolleras visuellt) innan den används. Använd inte lösningen om den är oklar eller innehåller flagor eller partiklar.
- Oanvänd produkt eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala riktlinjer och som instruerat av din läkare.






#### Beredning

Innan injektionsflaskorna öppnas, ska Voncento pulver och vätska värmas till rums- eller kroppstemperatur. Detta kan göras antingen genom att flaskorna får stå i rumstemperatur i cirka en timme eller genom att hålla dem i händerna i några minuter.


**UTSÄTT INTE** injektionsflaskorna för direkt värme. Injektionsflaskorna får inte värmas över kroppstemperatur (37 °C).

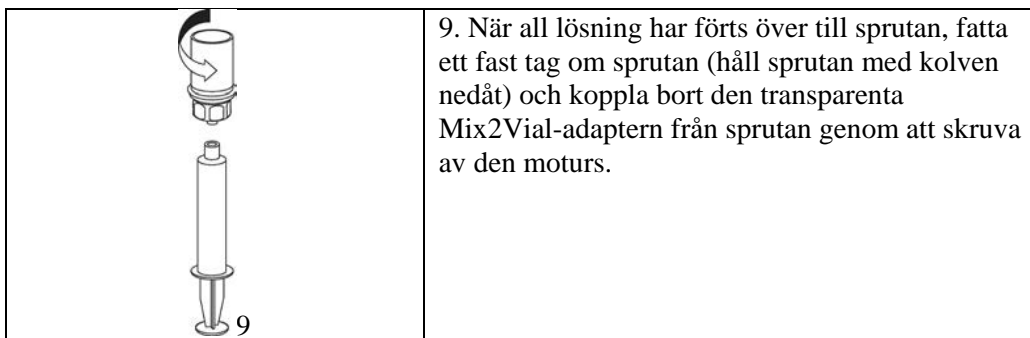
Avlägsna försiktigt plastlocken från flaskorna och rengör gummipropparnas ytor med en alkoholtork. Låt injektionsflaskorna torka innan Mix2Vial-förpackningen (som innehåller överföringssetet med filter) öppnas. Följ därefter nedanstående anvisningar.

	1. Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av locket. Ta <b>inte</b> ut Mix2Vial-setet ur blisterförpackningen!
	2. Placera flaskan med spädningsvätska på en plan, ren yta och håll fast flaskan stadigt. Ta Mix2Vial-setet med blisterförpackningen och tryck ner spetsen på den blå adapterdelen <b>rakt ner</b> genom spädningsvätskans propp.

 <p>3</p>	<p>3. Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att ta tag om kanten och dra <b>rakt upp</b>. Se till att endast blisterförpackningen tas bort, inte Mix2Vial-setet.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Ställ <b>flaskan med produkt</b> på ett plant och fast underlag. Vänd vätskeflaskan upp och ned med Mix2Vial-setet fastsatt och tryck spetsen på den transparenta adapterdelen <b>rakt ner</b> genom pulverflaskans propp. Vätskan kommer automatiskt att rinna över till pulverflaskan.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Fatta med ena handen tag i den del av Mix2Vial-setet där pulverflaskan sitter. Fatta med den andra handen tag i den del där vätskeflaskan sitter och skruva försiktigt isär setet moturs i 2 delar för att undvika alltför stor skumbildning. Kassera vätskeflaskan med den blå Mix2Vial-delen fastsatt.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Roter försiktigt pulverflaskan med den fastsatta transparenta adaptern tills pulvret löst sig fullständigt. Skaka inte flaskan.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Dra in luft i en tom, steril spruta. Medan pulverflaskan står rakt upp kopplas sprutan ihop med Luer-lock inpassningen på Mix2Vial-delen genom att skruva medurs. Spruta in luft i flaskan.</p>

### Uppdragning och användning

 <p>8</p>	<p>8. Medan sprutkolven hålls intryckt, vänd flaskan upp och ned tillsammans med set och spruta. Dra in lösningen i sprutan genom att långsamt föra kolven tillbaka.</p>
--	--



Använd det medföljande venpunktionssetet och för in nålen i en ven. Låt blodet rinna bakåt till slutet av slangen. Fäst sprutan på den gängade låsanordningen i änden på venpunktionssetet. Användning av engångssprutor av plast rekommenderas då lösningar av denna typ ofta fastnar på helglassprutors mattslipade ytor. **Injicera/infundera långsamt den färdigberedda lösningen (med en hastighet på högst 6 ml/min) in i venen** i enlighet med de instruktioner som du har fått från din läkare. Var noggrann med att inte få in något blod i sprutan med färdigberedd lösning.

I fall då stora volymer Voncento krävs är det möjligt att lägga samman flera injektionsflaskor med Voncento i ett i handeln tillgängligt infusionsset (t.ex. en injektionspump för att ge läkemedel i en ven). I dessa fall ska den initialt beredda lösningen av Voncento inte spädas ytterligare.

Känn efter om du får några omedelbara biverkningar. Om du får några biverkningar som kan bero på administreringen av Voncento, ska injektionen eller infusionen avbrytas (se också avsnitt 2).

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

#### 4. Eventuella biverkningar

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

##### Kontakta genast din läkare om:

- **du får symptom på allergisk reaktion**  
i vissa fall kan en allvarlig allergisk reaktion (anafylaxi) utvecklas som orsakar svårigheter att andas, yrsel eller chock. Allergiska reaktioner kan inkludera följande symtom: Svullnad av ansikte, tunga, mun eller hals, svårigheter att andas och att svälja, nässelutslag, väsande andning, brännande eller stickande känsla vid infusionsstället, frossa, blodvallningar, hudutslag över hela kroppen, huvudvärk, blodtrycksfall, rastlöshet, snabbare hjärtslag, tryckkänsla över bröstet (inklusive bröstsmärta och obehag i bröstet), ryggsmärta, trötthet (slöhet), illamående, kräkning, stickningar.
- **du märker att läkemedlet inte fungerar ordentligt längre (blödnigen stoppas inte).** Bland barn som inte behandlats med faktor VIII-läkemedel tidigare är det mycket vanligt att hämmande antikroppar utvecklas (se avsnitt 2) (förekommer hos fler än 1 av 10 patienter). För patienter som tidigare har behandlats med faktor VIII (behandling mer än 150 dagar) är dock risken mindre och komplikationen är mindre vanlig (förekommer hos färre än 1 av 100 användare). Om du eller ditt barn utvecklar antikroppar kan läkemedlen upphöra att fungera som de ska, och du eller ditt barn kan drabbas av ihållande blödnings. Du kan utveckla en inhibitor (neutraliserande antikropp) mot VWF, som gör att VWF inte längre kommer att fungera som det ska.
- **du får symptom på nedsatt blodgenomströmning i armar och ben (t ex om de blir kalla och bleka) eller inre organ (kan yttra sig som svåra bröstsmärtor)**  
Det finns en risk för bildning av blodproppar (trombosor), särskilt hos patienter med kända riskfaktorer (se även avsnitt 2).

Följande biverkningar har observerats som *mycket vanliga* (kan påverka fler än 1 av 10 personer):

- Huvudvärk

Följande biverkningar har observerats som *vanliga* (kan påverka upp till 1 av 10 personer):

- Ökad kroppstemperatur

Följande biverkningar har observerats som *mindre vanliga* (kan påverka upp till 1 av 100 personer):

- Smakförändringar (dysgeusi)
- Onormala leverfunktionstest

### **Biverkningar hos barn och ungdomar**

Biverkningar hos barn och ungdomar förväntas vara desamma som hos vuxna.

### **Rapportering av biverkningar**

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

## **5. Hur Voncento ska förvaras**

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP.
- Förvaras vid högst 25 °C.
- Får ej frysas.
- Den färdigberedda produkten ska företrädesvis användas omedelbart.
- Om den färdigberedda produkten inte administreras omedelbart är förvaringstid och förhållanden före användning användarens ansvar och bör inte överskrida 24 timmar vid 2 till 8 °C.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är:

250 IE FVIII och 600 IE VWF per injektionsflaska; efter beredning med 5 ml vatten för injektionsvätskor ungefär 50 IE/ml FVIII och 120 IE/ml VWF.

500 IE FVIII och 1200 IE VWF per injektionsflaska; efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor ungefär 50 IE/ml FVIII och 120 IE/ml VWF.

500 IE FVIII och 1200 IE VWF per injektionsflaska; efter beredning med 5 ml vatten för injektionsvätskor ungefär 100 IE/ml FVIII och 240 IE/ml VWF.

1000 IE FVIII och 2400 IE VWF per injektionsflaska; efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor ungefär 100 IE/ml FVIII och 240 IE/ml VWF.

För ytterligare information, se avsnitt ”Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal”.

Övriga innehållsämnen är:

Kalciumklorid, humant albumin, natriumklorid, natriumcitrat, sackaros, trometamol.



Se avsnitt 2 ”Voncento innehåller natrium”.  
Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Voncento tillhandahålls som ett vitt pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen ska vara klar eller lätt skimrande, d v s den kan glimma till om den hålls mot ljuset, men den får inte innehålla några synliga partiklar. Produktens inre förpackning och injektionsflaskor för vätska består av glas med en propp (gummi), en skiva (plast) och ett lock (aluminium).

#### Förpackningsutföranden:

En förpackning med 250 IE/600 IE eller 500 IE/1200 IE innehåller:

- 1 flaska med pulver
- 1 flaska med 5 ml vatten för injektionsvätskor
- 1 överföringsset med filter 20/20

Innerkartongen innehåller:

- 1 engångsspruta 10 ml
- 1 venpunktionsset
- 2 alkoholtorkar
- 1 icke-sterilt plåster

Förpackning med 500 IE/1200 IE eller 1000 IE/2400 IE innehåller:

- 1 injektionsflaska med pulver
- 1 injektionsflaska med 10 ml vatten för injektionsvätskor
- 1 överföringsset med filter 20/20

Innerkartongen innehåller:

- 1 engångsspruta 10 ml
- 1 venpunktionsset
- 2 alkoholtorkar
- 1 icke-sterilt plåster

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Новимед Фарма ЕООД  
Тел: +359 2 850 8617

#### **Česká republika**

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

#### **Lietuva**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

**Deutschland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

**Eesti**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

**Ελλάδα**

CSL Behring EΠE  
Tηλ: +30 210 7255 660

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: +385 (1) 631-1833

**Ireland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30517254

**Ísland**

CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

**Italia**

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

**Κύπρος**

CSL Behring EITE  
Tηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

**Malta**

AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

**Nederland**

CSL Behring BV  
Tel: + 31 85 111 96 00

**Norge**

CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

**Österreich**

CSL Behring GmbH  
Tel: +43 1 80101 2463

**Polska**

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

**Portugal**

CSL Behring Lda  
Tel: +351 21 782 62 30

**România**

Prisum International Trading srl  
Tel: +40 21 322 0171

**Slovenija**

MediSanus d.o.o.  
Tel: +386 1 25 71 496

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

**United Kingdom**

CSL Behring UK Ltd.  
Tel: +44 1444 447405

**Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}.>**

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

## **Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

### **Dosering**

#### von Willebrands sjukdom

Vid beräkning av dosen är det viktigt att använda det specificerade antalet IE VWF:RCo.  
Vanligtvis höjer 1 IE/kg VWF:RCo cirkulerande nivåer av VWF:RCo med 0,02 IE/ml (2 %).

Nivåer på > 0,6 IE/ml (60 %) VWF:RCo och > 0,4 IE/ml (40 %) FVIII:C bör uppnås.

#### Behandling vid behov

Vanligtvis rekommenderas 40-80 IE/kg VWF (VWF:RCo) motsvarande 20-40 IE/kg kroppsvikt (BW) FVIII:C för att uppnå hemostas.

En initial dos på 80 IE/kg VWF:RCo kan krävas, särskilt hos patienter med VWD typ 3, då det kan fordras högre doser för att bibehålla adekvata nivåer än hos patienter med annan typ av VWD.

#### Blödningsprofylax vid kirurgi:

För att förhindra omfattande blödning under eller efter ett kirurgiskt ingrepp bör administreringen påbörjas 1-2 timmar före det kirurgiska ingreppet.

En adekvat dos bör administreras på nytt var 12-24 timme. Dos och behandlingsduration beror på patientens kliniska tillstånd, blödningens typ och svårighetsgrad samt nivå av både VWF:RCo och FVIII:C.

Vid behandling med en VWF-produkt som innehåller FVIII bör behandlande läkare beakta att fortsatt behandling kan orsaka en alltför stor ökning av FVIII:C. Efter 24-48 timmars behandling bör därför en reducerad dos och/eller förlängning av doseringsintervallet eller användning av en VWF produkt med låg nivå av FVIII övervägas, för att undvika en överdriven ökning av FVIII:C.

#### Profylaxbehandling

För långtidsprofylax hos patienter med VWD ska en dos på 25 – 40 IE VWF:RCo/kg kroppsvikt övervägas vid en frekvens på 1 till 3 gånger per vecka. Hos patienter med gastrointestinala blödningar eller menorragi kan kortare doseringsintervall eller högre doser vara nödvändiga. Dosen och behandlingens längd beror på patientens kliniska status, liksom dess plasmanivåer av VWF:RCo och FVIII:C.

#### *Pediatrik VWD population*

##### Behandling av blödning

Vanligtvis rekommenderas 40 - 80 IE/kg av von Willebrand faktor (VWF:RCo) vilket motsvarar 20 - 40 IE FVIII:C/kg kroppsvikt till pediatrika patienter för att behandla en blödning.

##### Profylaxbehandling

Patienter i åldern 12 till 18 år: Dos baseras på samma riktlinjer som för vuxna.

Patienter i åldern <12 år: Baserat på resultat från en klinisk studie där pediatrika patienter under 12 års ålder visade sig ha en lägre exponering av VWF bör ett profylaktiskt doseringsintervall på 40 – 80 IE övervägas.

Dosen och behandlingens längd beror på patientens kliniska status, liksom dess plasmanivåer av VWF:RCo och FVIII:C.

#### Hemofili A

Vid beräkning av dosen är det viktigt att använda det specificerade antalet IE FVIII:C.

Dosering och substitutionsbehandlingens längd beror på svårighetsgraden av faktor VIII-bristen, på blödningens lokalisering och omfattning samt på patientens kliniska tillstånd.

Antalet faktor VIII-enheter som administreras anges i Internationella Enheter (IE), som är relaterat till gällande WHO-koncentratstandard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma anges antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller företrädesvis i Internationella Enheter (i förhållande till en internationell standard för FVIII i plasma).

1 IE FVIII-aktivitet motsvarar mängden av faktor VIII i 1 ml normal, human plasma.

#### *Behandling vid behov*

Beräkningen av lämplig dos av faktor VIII baseras på det empiriska konstaterandet att 1 IE faktor VIII per kg kroppsvikt ökar faktor VIII-aktiviteten i plasma med cirka 2 % av den normala aktiviteten (*in vivo recovery* 2 IE/dl). Lämplig dos bestäms enligt följande formel:

Lämpligt antal enheter = kroppsvikt (kg) x önskad faktor VIII-ökning (% eller IE/dl) x 0,5.

Dosen som administreras och doseringsintervallet bör alltid anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall.

Vid följande hemorragiska tillstånd bör faktor VIII-aktiviteten inte sjunka under den angivna aktivitetsnivån i plasma (i % av den normala eller IE/dl) inom tidsperioden ifråga. Följande tabell kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi:

<b>Grad av hemorragi / Typ av kirurgiskt ingrepp</b>	<b>Lämplig FVIII-nivå (% eller IE/dl)</b>	<b>Doseringsintervall (timmar) / Behandlingsperiod (dagar)</b>
<b>Hemorragi</b>		
Tidig hemartros, muskel- eller oral blödning	20-40	Upprepa infusionen var 12-24 timme under minst 1 dag tills blödningsepisoden, påvisad av smärta, har upphört eller läkning har uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30-60	Upprepa infusionen var 12-24 timme i 3-4 dagar eller längre tills smärta och akut rörelseinskränkning har upphört.
Livshotande blödningar	60-100	Upprepa infusionen var 8-24 timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
<b>Kirurgiska ingrepp</b>		
Mindre kirurgiska ingrepp inklusive utdragning av tänder	30-60	Upprepa infusionen var 24 timme under minst 1 dag tills läkning uppnåtts.
Större kirurgiska ingrepp	80-100 (pre- och postoperativt)	Upprepa infusionen var 8-24 timme tills adekvat sårsläkning uppnåtts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla FVIII-aktiviteten mellan 30 %-60 % (IE/dl).

#### Övervakning av behandlingen

Under behandlingens gång rekommenderas mätning av faktor VIII-nivåer för att anpassa dos och doseringsintervall för upprepade infusioner. Enskilda patienters svar på faktor VIII kan variera och olika halveringstider och recoveries kan erhållas. Dosering baserad på kroppsvikt kan behöva justeras för underviktiga och överviktiga patienter. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen genom

koagulationsanalys (av FVIII-aktivitet i plasma) är nödvändig, framför allt vid större kirurgiska ingrepp.

#### Profylaxbehandling

För långtidsprofylax hos patienter med svår hemofili typ A är normal dos 20 till 40 IE FVIII per kg kroppsvikt, vilket ges med 2 till 3 dagars intervall. I vissa fall, särskilt hos yngre patienter, kan kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga.

#### Pediatrik hemofili A population

Dosering hos barn och ungdomar i åldern < 18 år med hemofili A baseras på kroppsvikt och baseras därför vanligtvis på samma rekommendationer som för vuxna. I vissa fall kan kortare doseringsintervall eller högre doser vara nödvändiga. Doseringsintervallet bör alltid anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall.

#### Äldre

Dosjustering är inte nödvändigt hos äldre.