

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voncento 250 UI FVIII/600 UI FVW (5 ml de disolvente) polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW (10 ml de disolvente) polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW (5 ml de disolvente) polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI FVW (10 ml de disolvente) polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Voncento 250 UI FVIII/600 UI FVW polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

Un vial de polvo contiene nominalmente:

- 250 UI¹ de factor VIII de coagulación humano² (FVIII).
- 600 UI³ de factor de von Willebrand humano² (FVW).

Después de la reconstitución con los 5 ml de agua para preparaciones inyectables proporcionada, la solución contiene 50 UI/ml de FVIII y 120 UI/ml de FVW.

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

Un vial de polvo contiene nominalmente:

- 500 UI¹ de factor VIII de coagulación humano² (FVIII).
- 1200 UI³ de factor de von Willebrand humano² (FVW).

Después de la reconstitución con los 10 ml de agua para preparaciones inyectables proporcionada, la solución contiene 50 UI/ml de FVIII y 120 UI/ml de FVW.

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

Un vial de polvo contiene nominalmente:

- 500 UI¹ de factor VIII de coagulación humano² (FVIII).
- 1200 UI³ de factor de von Willebrand humano² (FVW).

Después de la reconstitución con los 5 ml de agua para preparaciones inyectables proporcionada, la solución contiene 100 UI/ml de FVIII y 240 UI/ml de FVW.

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI FVW polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

Un vial de polvo contiene nominalmente:

- 1000 UI¹ de factor VIII de coagulación humano² (FVIII).
- 2400 UI³ de factor de von Willebrand humano² (FVW).

Después de la reconstitución con los 10 ml de agua para preparaciones inyectables proporcionada, la solución contiene 100 UI/ml de FVIII y 240 UI/ml de FVW.

¹ La potencia de FVIII (UI) se determina utilizando el análisis cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica del FVIII de Voncento antes de añadir estabilizador, es de aproximadamente 70 UI de FVIII/mg de proteína.

² Producido de plasma de donantes humanos.

³ La actividad del FVW se determina utilizando el estándar de la OMS para el FVW. La actividad específica del FVW de Voncento, previa a la adición del estabilizante, es de aproximadamente 100 UI de FVW/mg de proteína.

Excipiente con efecto conocido:

Voncento contiene de forma aproximada 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) de sodio por dosis.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

Polvo blanco y disolvente incoloro y transparente para solución inyectable y para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Voncento se puede usar en todos los grupos de edad.

Enfermedad de von Willebrand (EVW)

Profilaxis y tratamiento de hemorragias o sangrados quirúrgicos en pacientes con EVW cuando el tratamiento por sí solo con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

Hemofilia A (deficiencia congénita de FVIII)

Profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia A.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento de la EVW y de la hemofilia A debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación.

La decisión sobre la auto administración del medicamento en pacientes con EVW y hemofilia A, la debe tomar el médico que le trata, quien se asegurará de dar la formación necesaria y revisará periódicamente cómo lo realiza el paciente.

La proporción entre FVIII:C (Factor VIII: Coagulante) y FVW:RCo (factor de von Willebrand : cofactor de la ristocetina) en un vial es de aproximadamente 1:2,4.

Monitorización del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda una determinación adecuada de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. Los pacientes pueden presentar una respuesta individual diferente, lo que demuestra distintas semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede exigir ajustes en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En caso concreto de intervenciones de cirugía mayor, resulta indispensable una monitorización precisa del tratamiento de sustitución mediante el análisis de coagulación (actividad plasmática de factor VIII).

Posología

Enfermedad de von Willebrand

Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVW:RCo especificado. Por lo general, la administración de 1 UI/kg de FVW:RCo aumenta el nivel circulante de FVW:RCo en 0,02 UI/ml (2%).

Se deben alcanzar niveles superiores a 0,6 UI/ml de FVW:RCo (60%) y niveles superiores a 0,4 UI/ml de FVIII:C (40%).

Tratamiento a demanda

Normalmente las dosis recomendadas para conseguir la hemostasia son 40-80 UI/kg de factor de von Willebrand (FVW:RCo), que corresponden a 20-40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC).

Se puede requerir una dosis inicial de 80 UI/kg de FVW:RCo, especialmente en aquellos pacientes con EVW de tipo 3, en los que el mantenimiento de niveles adecuados puede requerir dosis superiores que en otros tipos de EVW.

Prevención de hemorragias en casos de cirugía:

Para prevenir sangrados excesivos durante o después de la cirugía, la administración se debe realizar de 1 a 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

Se debe volver a administrar una dosis adecuada a intervalos de 12 a 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo y de la gravedad del sangrado y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

Cuando se administra un producto de FVW que contiene FVIII, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del FVIII:C. Después de un tratamiento de 24-48 horas y a fin de evitar un aumento excesivo del FVIII:C, debe considerarse una reducción de las dosis y/o un aumento de los intervalos de administración o el uso de un producto FVW que contenga un nivel bajo de FVIII (ver sección 5.2).

Tratamiento profiláctico

Se debe considerar una dosis de 25-40 UI FVW:RCo/kg de peso corporal, con una frecuencia de 1 a 3 veces por semana, para las profilaxis a largo plazo en pacientes con EVW. En pacientes con hemorragias gastrointestinales o menorragia puede ser necesario reducir los intervalos de las dosis o aumentar las dosis. La dosis y la duración del tratamiento dependerá del estado clínico del paciente, así como de sus niveles plasmáticos de FVW:RCo y FVIII:C.

Población pediátrica con EVW

Tratamiento de las hemorragias

Normalmente se recomienda una dosis de 40-80 UI/kg de factor von Willebrand (FVW:RCo) correspondiente a 20-40 UI FVIII:C/kg de peso corporal en pacientes pediátricos para tratar una hemorragia.

Tratamiento profiláctico

Pacientes con edades de 12 a 18 años: la dosificación se basa en la misma pauta que para los adultos. Pacientes de < 12 años: basándose en los resultados de un ensayo clínico en el que se mostraba que pacientes pediátricos con edad inferior a 12 años tenían una menor exposición al FVW, se debe considerar una dosis profiláctica de 40-80 UI FVW:RCo/kg de peso corporal de 1 a 3 veces a la semana (ver sección 5.2).

La dosis y la duración del tratamiento dependerá del estado clínico del paciente, así como de sus niveles plasmáticos de FVW:RCo y FVIII:C.

Hemofilia A

Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVIII:C especificado. La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y gravedad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el actual estándar concentrado de la OMS para productos que contienen factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII plasmático).

La actividad de 1 UI de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal (recuperación *in vivo* de 2 UI/dl). La dosis necesaria se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor VIII (% o UI/dl) x 0,5.

La dosis y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los acontecimientos hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o de la cavidad oral	20-40	Repetir la perfusión cada 12-24 horas durante al menos un día, hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización adecuada de la herida.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
Cirugía menor incluyendo extracciones dentales	30-60	Repetir la perfusión cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.
Cirugía mayor	80-100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida y continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días

Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/duración del tratamiento (días)
		más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

Tratamiento profiláctico

Para la profilaxis a largo plazo en pacientes con hemofilia A grave, la dosis habitual es de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, es posible que sea necesario acortar los intervalos de administración o usar dosis más elevadas.

Población pediátrica con hemofilia A

La posología para la hemofilia A en niños y adolescentes < 18 años se basa en el peso corporal y, por lo tanto, normalmente sigue las mismas directrices que se usan para los adultos. En algunos casos puede ser necesario reducir los intervalos de las dosis o aumentar las dosis. La frecuencia de administración debe estar siempre orientada a conseguir la eficacia clínica en cada caso.

Actualmente se describen los datos disponibles en las secciones 4.8 y 5.2.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada.

Forma de administración

Para vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. El preparado reconstituido debe inyectarse o perfundirse lentamente por vía intravenosa a una velocidad que sea confortable para el paciente.

La velocidad de inyección o perfusión no debe ser superior a los 6 ml por minuto. El paciente debe mantenerse bajo observación por si se presenta alguna reacción inmediata. Si se presenta alguna reacción que pueda estar relacionada con la administración de Voncento, debe disminuirse la velocidad de inyección o interrumpirse la administración, si así lo requiere el estado clínico del paciente (véase también la sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Voncento a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del medicamento para poder relacionar el paciente con el lote del medicamento.

Hipersensibilidad

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, si es el caso, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del producto y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad

como eritema, urticaria generalizada, opresión torácica, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia.. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas estándar para tratar el shock.

Seguridad viral

Las medidas estándar para prevenir infecciones provocadas por el uso de medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en donaciones individuales y mezclas de plasma y la inclusión de fases efectivas en la fabricación para inactivar/eliminar los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también hace referencia a virus y otros agentes patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para virus no envueltos como el virus de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o una eritropoyesis aumentada (p. ej., anemia hemolítica).

Se debe considerar una vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban productos de factor VIII/FVW derivados de plasma humano de forma regular o repetida.

Enfermedad de von Willebrand

Existe riesgo de aparición de acontecimientos trombóticos, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o analíticos conocidos. Por lo tanto, los pacientes en riesgo deben ser controlados para detectar signos precoces de trombosis. De acuerdo con las recomendaciones actuales, debe realizarse profilaxis para evitar el tromboembolismo venoso.

Cuando se administra un producto de FVW que contiene FVIII, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del FVIII:C. En los pacientes que reciban productos de FVW que contengan FVIII, se deben controlar los niveles plasmáticos del FVIII:C para evitar niveles plasmáticos excesivos sostenidos de FVIII:C, que podrían incrementar el riesgo de acontecimientos trombóticos, y se deben contemplar medidas antitrombóticas (ver también sección 5.2).

Los pacientes con EVW, sobre todo los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al FVW. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad del FVW:RCO o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se debe realizar un análisis para determinar la presencia de un inhibidor del FVW. En pacientes con niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento no sea eficaz y que se produzcan reacciones anafilactoides, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

Hemofilia A

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII,

siendo mayor durante los primeros 50 días de exposición pero continúa toda la vida aunque el riesgo es poco común.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Acontecimientos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo previos, el tratamiento de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si para la administración de Voncento va a necesitar un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Contenido de sodio

Las presentaciones con 250 UI FVIII/600 UI FVW (5 ml de disolvente) y 500 UI FVIII/1200 UI FVW (5 ml de disolvente):
contienen 14,75 mg (0,64 mmol) de sodio por vial, equivalente a 0,74% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Las presentaciones con 500 UI FVIII/1200 UI FVW (10 ml de disolvente) y 1000 UI FVIII/2400 UI FVW (10 ml de disolvente):
contienen 29,50 mg (1,28 mmol) de sodio por vial, equivalente a 1,48% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas aplican tanto a adultos como a población pediátrica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han estudiado interacciones del factor de von Willebrand humano y del factor VIII de la coagulación humano con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con Voncento.

Enfermedad de von Willebrand

No se dispone de experiencia clínica en el tratamiento de mujeres embarazadas o lactantes. Voncento se administrará en mujeres deficientes de FVW lactantes o embarazadas sólo si está claramente indicado, teniendo en cuenta que éstas tendrán un mayor riesgo de eventos hemorrágicos.

Hemofilia A

Como la hemofilia A es poco frecuente en las mujeres, no se dispone de experiencia clínica sobre el tratamiento de FVIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, Voncento se administrará en mujeres lactantes o embarazadas sólo si está claramente indicado.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Voncento no influye sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con Voncento: hipersensibilidad o reacciones alérgicas, eventos tromboembólicos, fiebre, cefalea, disgeusia, y pruebas anormales de la función hepática. Además, los pacientes pueden desarrollar inhibidores a FVIII y FVW.

Tabla de reacciones adversas

La tabla siguiente sigue la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado según la convención siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (la frecuencia no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	Reacción adversa*	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuente (PTPs)** Muy frecuente (PUPs)**
	Inhibición del FVW	Frecuencia no conocida***
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo taquicardia, dolor pectoral, malestar pectoral y dolor de espalda)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Acontecimiento tromboembólico	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
Exploraciones complementarias	Pruebas anormales de la función	Poco frecuente

	hepática	
--	----------	--

* Efectos adversos evaluados en relación con la administración de Voncento

** La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTP = sujetos tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente

*** Observados durante la vigilancia poscomercialización, no observados en los ensayos clínicos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)

Se han observado síntomas como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, sudoración, urticaria generalizada, cefalea, eritema, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica (incluyendo dolor pectoral y malestar pectoral), dolor de espalda, hormigueo, vómitos y dificultad respiratoria, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido el shock).

Inhibición del FVIII

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Voncento, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Inhibición del FVW

Los pacientes con EVW, sobre todo los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al FVW. La presencia de estos inhibidores se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos son precipitantes y pueden aparecer al mismo tiempo que las reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten una reacción anafiláctica deben ser evaluados para detectar la presencia de un inhibidor. En todos estos casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Acontecimientos tromboembólicos

En los pacientes con EVW, existe riesgo de aparición de acontecimientos tromboembólicos, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o analíticos conocidos. En los pacientes que reciben productos de FVW que contienen FVIII, los niveles plasmáticos excesivos sostenidos de FVIII:C pueden aumentar el riesgo de acontecimientos tromboembólicos (ver también la sección 4.4).

Para información sobre seguridad respecto a agentes transmisibles, véase la sección 4.4.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado cinco casos de sobredosis en los ensayos clínicos. No se han asociado reacciones adversas a estas notificaciones.

No se puede descartar el riesgo de acontecimientos tromboembólicos en caso de sobredosis importante, especialmente en pacientes con EVW.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos. factores de coagulación de la sangre, factor de von Willebrand y factor VIII de coagulación, en combinación.

Código ATC: B02BD06

Enfermedad de von Willebrand

El FVW derivado de plasma humano administrado de forma exógena se comporta de la misma manera que el FVW endógeno.

La administración de FVW permite corregir los trastornos de la hemostasia que presentan los pacientes con deficiencia de FVW (EVW) en dos niveles:

- El FVW restaura la adhesión plaquetaria al subendotelio vascular en el lugar que ha sufrido el daño vascular (ya que se une al subendotelio vascular y a la membrana de las plaquetas) y recupera la hemostasia primaria, tal como lo demuestra la disminución del tiempo de sangría. Este efecto se manifiesta de inmediato y se sabe que depende en gran medida del alto contenido del nivel de polimerización de la proteína.
- El FVW provoca una corrección tardía del déficit de FVIII asociado. Cuando el FVW se administra por vía intravenosa, se une al FVIII endógeno (producido normalmente por el paciente) y lo estabiliza para evitar su rápida degradación. Por eso la administración de FVW puro (producto con FVW con un nivel bajo de FVIII) restablece el nivel normal del FVIII:C como un efecto adverso después de la primera perfusión con un pequeño retraso.
- La administración de un preparado de FVW que contiene FVIII:C restaura el FVIII:C a su nivel normal inmediatamente después de la primera perfusión.

Hemofilia A

El FVIII derivado de plasma humano administrado de forma exógena se comporta de la misma manera que el FVIII endógeno.

El complejo FVIII/FVW está compuesto por dos moléculas (FVIII y FVW) con funciones fisiológicas diferentes.

Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, el FVIII se une al FVW en la circulación del paciente.

El FVIII activado actúa como cofactor del factor IX activado que acelera la conversión de factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte a su vez el fibrinógeno en fibrina, con lo que puede formarse el coágulo sanguíneo. La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a una disminución de los niveles de FVIII que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. El tratamiento de sustitución aumenta los niveles plasmáticos del FVIII, lo cual permite corregir temporalmente la deficiencia de este factor y la tendencia al sangrado.

Cabe señalar que la tasa de sangrado anual (ABR, por sus siglas en inglés) no es comparable entre los diferentes concentrados de factor y entre los diferentes estudios clínicos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Enfermedad de von Willebrand

Se ha evaluado la farmacocinética de Voncento en pacientes con EVW en ausencia de sangrados.

Basado en un estudio farmacocinético con 12 pacientes ≥ 12 años con VWD, se observaron las siguientes características farmacocinéticas de FVW: RCo, FVW: Ag, FVW: CB y FVIII: C:

parámetro	FVWF:RCo			VWF:Ag			VWF:CB			FVIII:C		
	N	mediana	rango	N	mediana	rango	N	mediana	rango	N	mediana	rango
Recuperación incremental (kg/ml)	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
Semivida (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*UI/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} (UI/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} (UI/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
Aclaramiento total (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 = área bajo la curva; C_{max} = concentración máxima de plasma; C_{min} = concentración mínima de plasma; UI = unidad internacional; MRT = media del tiempo de residencia; N = número de sujetos; t_{max} = tiempo hasta la concentración máxima; V_{ss} = volumen de distribución en estado estacionario; VWF:Ag = Factor Von Willebrand: Antígeno; VWF:CB = Factor Von Willebrand: Colágeno vinculado; VWF:RCo = Factor Von Willebrand: Cofactor Ristocetina; FVIII:C = Factor VIII: Coagulante

El contenido relativo de multímeros de EPM (elevado peso molecular) FVW de Voncento en comparación con el plasma humano normal (PHN) es en promedio 86%.

Hemofilia A

Se ha evaluado la farmacocinética de Voncento en pacientes con hemofilia A en ausencia de sangrados.

Basado en un estudio farmacocinético con 16 pacientes ≥ 12 años con hemofilia A, se observaron las siguientes características farmacocinéticas de FVIII: C:

Parámetro	FVIII:C		
	N	mediana	rango
Recuperación incremental (kg/mL)	16	0,021	0,011-0,032
Semivida (h)	16	13,74	8,78-18,51
AUC ₀₋₄₈ (h*UI/ml)	16	13,09	7,04-21,79
MRT (h)	16	16,62	11,29-26,31
C _{max} (UI/ml)	16	1,07	0,57-1,57
T _{max} (h)	16	0,50	0,42-4,03
C _{min} (UI/ml)	16	0,06	0,02-0,11
Aclaramiento total (ml/(h*kg))	16	3,82	2,30-7,11
V _{ss} (ml/kg)	16	61,2	35,1-113,1

AUC = área bajo la curva; C_{max} = concentración máxima de plasma; C_{min} = concentración mínima de plasma; UI = unidad internacional; MRT = media del tiempo de residencia; N = número de sujetos; t_{max} = tiempo hasta la concentración máxima; V_{ss} = volumen de distribución en estado estacionario; FVIII:C = Factor VIII: Coagulante

Población pediátrica

Enfermedad de von Willebrand

Los datos farmacocinéticos en pacientes con enfermedad de von Willebrand son muy similares a los observados en la población adulta.

La farmacocinética de dosis única de 80 UI FVW:RCo/kg de peso corporal fue evaluada en pacientes pediátricos menores de 12 años con EVW grave (tabla a continuación). Tras la perfusión, se alcanzaron inmediatamente las concentraciones máximas de los marcadores de FVW (FVW:RCo, FVW:Ag, y FVW:CB) y FVIII:C con una mediana de IR de 0,012-0,016 (UI/ml)(UI/kg) para marcadores FVW y 0,018-0,020 (UI/ml)(UI/kg) para FVIII:C. La mediana del t_{1/2} de eliminación de los marcadores de FVW fue entre 10,00 y 13,48 h mientras que FVIII:C tuvo un mayor t_{1/2} de entre 11,40 y 19,54 h debido a un efecto plateau que puede representar el efecto neto de disminuir los niveles de FVIII exógeno, combinado con el aumento de los niveles de FVIII endógeno. Los parámetros de farmacocinética en la evaluación repetida de farmacocinética fueron similares a los parámetros de farmacocinética iniciales. La exposición y disposición de Voncento fueron comparables entre pacientes menores de 6 años y entre 6 y 12 años.

Parámetros de farmacocinética iniciales de referencia de FVW y FVIII:C en pacientes < 6 (N=9) y 6-12 años (N=5)

Parámetro	N	mediana (rango)	N	mediana (rango)	N	mediana (rango)	N	mediana (rango)	N	mediana (rango)	N	mediana (rango)	N	mediana (rango)		
	<6 años		6-12 años		<6 años		6-12 años		<6 años		6-12 años		<6 años		6-12 años	
Recuperación incremental (UI/ml)/(UI/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)
Semivida (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)
AUC₀₋₇₂ (h*UI/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} (UI/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)
Aclaramiento total (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 = área bajo la curva; C_{max} = concentración máxima de plasma; UI = unidad internacional; MRT = media del tiempo de residencia; N = número de sujetos; t_{max} = tiempo en el que se da la concentración máxima; V_{ss} = volumen de distribución en estado estacionario; FVW:Ag = Factor von Willebrand: Antígeno; FVW:CB = Factor von Willebrand: Colágeno vinculado; FVW:RCo = Factor von Willebrand: Cofactor Ristocetina, FVIII:C = Factor VIII: Coagulante

Hemofilia A

La farmacocinética de una sola dosis de 50 UI FVIII/kg de peso corporal se evaluó en 31 pacientes pediátricos menores de 12 años de edad con hemofilia A (ver la tabla abajo). Después de la perfusión,

las concentraciones máximas de FVIII:C se obtuvieron inmediatamente con una mediana de IR de aproximadamente 0,016 (UI/ml)/(UI/kg) para FVIII:C. La mediana del t1/2 de eliminación de FVIII:C fue de aproximadamente 10 h. Los parámetros farmacocinéticos de la evaluación repetida de PK fueron similares a las de PK inicial. La exposición y disposición de Voncento fueron comparables entre los sujetos <6 años de edad y de 6-12 años de edad.

Parámetros de farmacocinética iniciales de referencia de FVIII:C en pacientes < 6 (N=15) y 6-12 años (N=16)

parámetro	FVIII:C					
	N	mediana	rango	N	mediana	rango
	<6 años			6-12 años		
Recuperación incremental (UI/ml)/(UI/kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Semivida (h)	15	9,62	7,75-18,20	16	10,00	8,89-12,50
AUC ₀₋₄₈ (h*UI/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} (UI/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
Aclaramiento total (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 = área bajo la curva; C_{max} = concentración máxima en plasma; C_{min} = concentración mínima en plasma UI = unidad internacional; MRT = tiempo de residencia medio ; N = número de sujetos; t_{max} = tiempo en el que se da la concentración máxima; V_{ss} = volumen de distribución en estado estacionario; FVIII:C = Factor VIII: Coagulante

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Voncento contiene FVIII y FVW como principios activos derivados del plasma humano y actúan como los componentes plasmáticos endógenos. Los estudios preclínicos con administración de dosis repetidas (toxicidad crónica, carcinogénesis y mutagénesis) no pueden realizarse de manera adecuada en los modelos animales convencionales debido al desarrollo de anticuerpos tras la administración de proteínas humanas heterólogas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Cloruro cálcico, albúmina humana, cloruro sódico, citrato sódico, sacarosa y trometamol.

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes o disolventes, excepto con los mencionados en la sección 6.1.

6.3 Período de validez

3 años.

Se ha demostrado la estabilidad en uso química y física durante 8 horas a temperatura ambiente (a 25 °C como máximo). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

No congelar. Conservar los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Voncento 250 UI FVIII/600 UI FVW polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

Polvo (250UI/600 UI) en un vial (vidrio tipo I), un tapón (goma), disco (plástico) y cápsula de cierre (aluminio).

5 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I), con un tapón (goma), un disco (plástico) y una cápsula de cierre (aluminio).

Un envase contiene:

1 vial con polvo

1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

1 jeringa de 10 ml de un solo uso

1 equipo para venopunción

2 toallitas con alcohol

1 apósito adhesivo no estéril

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

Polvo (500 UI/1200 UI) en un vial (vidrio tipo I), un tapón (goma), disco (plástico) y cápsula de cierre (aluminio).

10 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I), con un tapón (goma), un disco (plástico) y una cápsula de cierre (aluminio).

Un envase contiene:

1 vial con polvo

1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

1 jeringa de 10 ml de un solo uso

1 equipo para venopunción

2 toallitas con alcohol

1 apósito adhesivo no estéril

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

Polvo (500 UI/1200 UI) con un vial (vidrio tipo I), un tapón (goma), disco (plástico) y cápsula de cierre (aluminio).

5 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I), con un tapón (goma), un disco (plástico) y una cápsula de cierre (aluminio).

Un envase contiene:

1 vial con polvo

1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

1 jeringa de 10 ml de un solo uso

1 equipo para venopunción

2 toallitas con alcohol

1 apósito adhesivo no estéril

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI FVW polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión
Polvo (1000 UI/2400 UI) con un vial (vidrio tipo I), un tapón (goma), disco (plástico) y cápsula de cierre (aluminio).

10 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I), con un tapón (goma), un disco (plástico) y una cápsula de cierre (aluminio).

Un envase contiene:

1 vial con polvo

1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

1 jeringa de 10 ml de un solo uso

1 equipo para venopunción

2 toallitas con alcohol

1 apósito adhesivo no estéril

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

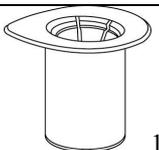
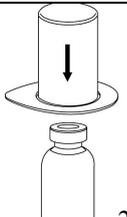
Instrucciones generales

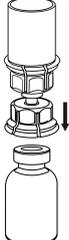
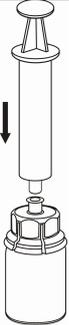
La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. Después de extraer y filtrar el producto reconstituido (ver más adelante) se debe revisar visualmente, antes de la administración, para detectar la presencia de partículas extrañas y decoloraciones. No se deben utilizar soluciones visiblemente turbias o soluciones que aún contengan flóculos o partículas.

La reconstitución y la extracción se deben llevar a cabo en condiciones asépticas.

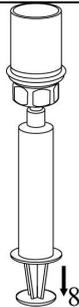
Reconstitución

Atemperar el disolvente a temperatura ambiente. Asegúrese de que se hayan retirado las cápsulas de los viales de polvo y de disolvente y de que los tapones se tratan con una solución antiséptica y se dejan secar antes de abrir el envase del Mix2Vial.

	1. Abra el envase que contiene el Mix2Vial desprendiendo el precinto. No extraiga el Mix2Vial del envase de blíster.
	2. Coloque el vial del disolvente sobre una superficie limpia y plana y sujételo con firmeza. Sujete el Mix2Vial junto con el envase de blíster y empuje el terminal azul hacia abajo hasta que encaje en el tapón del vial del disolvente.

 <p>3</p>	<p>3. Retire con cuidado el envase de blíster del Mix2Vial sujetando el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que solo retira el envase de blíster y no el Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Coloque el vial del producto sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado y empuje el terminal del adaptador transparente hacia abajo hasta que encaje en el tapón del vial del producto. El disolvente se transferirá automáticamente al vial del producto.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Con una mano, sujete el lado del vial del producto del Mix2Vial y, con la otra mano, sujete el lado del vial del disolvente y desenrosque con cuidado en sentido contrario al de las agujas del reloj el sistema de transferencia y divídalo en dos piezas para evitar que se forme demasiada espuma al disolver el producto. Deseche el vial del disolvente con el adaptador del Mix2Vial azul acoplado.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Gire suavemente el vial del producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No lo agite.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Llene de aire una jeringa estéril vacía. Manteniendo el vial del producto en posición vertical, conecte la jeringa al adaptador Luer-Lock del Mix2Vial acoplado enroscando en el sentido de las agujas de reloj. Inyecte aire en el vial del producto.</p>

Trasvase y administración

	8. Manteniendo presionado el émbolo de la jeringa, dé la vuelta al sistema para colocarlo boca abajo y aspire la solución en la jeringa tirando del émbolo lentamente hacia atrás.
	9. Una vez que la solución se haya transferido a la jeringa, sujete con firmeza el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo mirando hacia abajo) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desenroscando en sentido contrario al de las agujas del reloj.

Para inyectar Voncento se utilizará sólo el equipo suministrado debido a que el tratamiento puede fallar como consecuencia de la adsorción de F-VIII a las superficies internas de otros equipos de inyección o perfusión.

Si se requiere administrar grandes volúmenes de Voncento, es posible poner varios viales de Voncento en equipos de infusión comercialmente disponibles (por ejemplo, una bomba jeringa para aplicación intravenosa de medicamentos). En estos casos, la solución reconstituida inicialmente de Voncento no se debe diluir más.

Administre la solución lentamente por vía intravenosa (ver sección 4.2) y asegúrese de que no entre sangre en la jeringa cargada con el producto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12 agosto 2013

Fecha de la última renovación: 26 abril 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3014 Bern
SWITZERLAND

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2.

- **Liberación oficial de lotes**

De conformidad con el artículo 114 de la Directiva 2001/83/EC modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Informes periódicos de seguridad (IPs)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad a los 6 meses de su autorización. Posteriormente, el TAC presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión Europea (lista EURD), prevista en el artículo 107ter de la Directiva 2001/83/EC y publicados en el portal web europeo sobre de medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgo, especialmente como resultado como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio / riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
Caja de 250 UI/600 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voncento 250 UI FVIII/600 UI FVW (5 ml de disolvente) polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión
Factor VIII de coagulación humano/factor de von Willebrand humano

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

250 UI de factor VIII de coagulación humano
600 UI de factor de von Willebrand humano

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes: cloruro cálcico, albúmina humana, cloruro sódico, citrato sódico, sacarosa y trometamol. **Para mayor información leer el prospecto.**

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

1 vial con polvo
1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables
1 trasvasador con filtro 20/20
Una caja interior que contiene:
1 jeringa de 10 ml de un solo uso
1 equipo para venopunción
2 toallitas con alcohol
1 apósito adhesivo no estéril

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No procede.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar.
Conservar los viales en su caja para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/857/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Voncento 250 UI/600 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
Etiqueta del producto de 250 UI/600 UI**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Voncento 250 UI FVIII/600 UI FVW polvo para solución inyectable y para perfusión
Para vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Factor VIII de la coagulación 250 UI
Factor von Willebrand 600 UI

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**
Etiqueta del disolvente de 5 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No procede.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
Caja de 500 UI/1200 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW (10 ml de disolvente) polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión
Factor VIII de coagulación humano/factor de von Willebrand humano

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

500 UI de factor VIII de coagulación humano
1200 UI de factor de von Willebrand humano

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes: cloruro cálcico, albúmina humana, cloruro sódico, citrato sódico, sacarosa y trometamol. **Para mayor información leer el prospecto.**

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

1 vial con polvo
1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables
1 trasvasador con filtro 20/20
Una caja interior que contiene:
1 jeringa de 10 ml de un solo uso
1 equipo para venopunción
2 toallitas con alcohol
1 apósito adhesivo no estéril

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No procede.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar.

Conservar los viales en su caja para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/857/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Voncento 500 UI/1200 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
Etiqueta del producto de 500 UI/1200 UI**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW polvo para solución inyectable y para perfusión
Para vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Factor VIII de la coagulación 500 UI
Factor von Willebrand 1200 UI

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**
Etiqueta del disolvente de 10 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No procede.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
Caja de 500 UI/1200 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW (5 ml de disolvente) polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión
Factor VIII de coagulación humano/factor de von Willebrand humano

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

500 UI de factor VIII de coagulación humano
1200 UI de factor de von Willebrand humano

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes: cloruro cálcico, albúmina humana, cloruro sódico, citrato sódico, sacarosa y trometamol. Para mayor información leer el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

1 vial con polvo
1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables
1 trasvasador con filtro 20/20
Una caja interior que contiene:
1 jeringa de 10 ml de un solo uso
1 equipo para venopunción
2 toallitas con alcohol
1 apósito adhesivo no estéril

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No procede.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar.

Conservar los viales en su caja para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/857/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Voncento 500 UI/1200 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
Etiqueta del producto de 500 UI/1200 UI**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW polvo para solución inyectable y para perfusión
Para vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Factor VIII de la coagulación 500 UI
Factor von Willebrand 1200

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**
Etiqueta del disolvente de 5 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
Caja de 1000 UI/2400 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI FVW (10 ml de disolvente) polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión
Factor VIII de coagulación humano/factor de von Willebrand humano

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1000 UI de factor VIII de coagulación humano
2400 UI de factor de von Willebrand humano

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes: cloruro cálcico, albúmina humana, cloruro sódico, citrato sódico, sacarosa y trometamol. **Para mayor información leer el prospecto.**

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

1 vial con polvo
1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables
1 trasvasador con filtro 20/20
Una caja interior que contiene:
1 jeringa de 10 ml de un solo uso
1 equipo para venopunción
2 toallitas con alcohol
1 apósito adhesivo no estéril

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No procede.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar.

Conservar los viales en su caja para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/857/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Voncento 1000 UI/2400 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
Etiqueta del producto de 1000 UI/2400 UI**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI FVW polvo para solución inyectable y para perfusión
Para vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Factor VIII de la coagulación 1000 UI
Factor von Willebrand 2400 UI

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**
Etiqueta del disolvente de 10 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
Caja con el equipo de administración (caja interior)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Equipo de administración

2. PRINCIPIOS ACTIVO(S)

- No procede -

3. LISTA DE EXCIPIENTES

- No procede -

4. FORMA FARMACEUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

- No procede -

5. FORMAS Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

- No procede -

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

- no procede -

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

- No procede -

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

- No procede -

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO PROCEDA)

- no procede -

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- No procede -

12. NÚMERO(S) DE REGISTRO

- No procede -

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

- No procede -

15. INSTRUCCIONES DE USO

- No procede -

16. INFORMACIÓN BRAILLE

- No procede -

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Voncento 250 UI FVIII/600 UI FVW (5 ml de disolvente) polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión
Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW (10 ml de disolvente) polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión
Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW (5 ml de disolvente) polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión
Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI FVW (10 ml de disolvente) polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión
factor VIII de coagulación humano
factor de von Willebrand humano

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Voncento y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Voncento
3. Cómo usar Voncento
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Voncento
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Voncento y para qué se utiliza

El producto se ha elaborado a partir de plasma humano (es decir, la parte líquida de la sangre) y contiene las sustancias activas denominadas factor VIII (FVIII) de coagulación humano y factor de von Willebrand (FVW) humano.

Voncento se utiliza en todos los grupos de edad para prevenir o detener el sangrado causado por la falta de FVW en la enfermedad de von Willebrand (EVW) y la falta de factor VIII en la hemofilia A. Voncento sólo se utiliza cuando el tratamiento con otro medicamento, desmopresina, no es eficaz por si solo o no puede ser suministrado.

FVW y FVIII están involucradas en la coagulación de la sangre. La falta de cualquiera de los factores significa que la sangre no coagula tan rápido como debería por lo que hay una mayor tendencia a sangrar. La sustitución de FVW y FVIII por Voncento reparará temporalmente los mecanismos de coagulación de la sangre.

Como Voncento contiene FVIII y FVW, es importante saber cuál es el factor que más necesita. Si tiene hemofilia A su médico le prescribirá Voncento con el número de unidades de factor VIII especificados. Si tiene enfermedad de von Willebrand, su médico le prescribirá Voncento con el número de unidades de FVW especificados.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Voncento

No use Voncento

- si es alérgico al factor de von Willebrand humano, al factor VIII de coagulación humano o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Trazabilidad

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Voncento, registre la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado en su diario de tratamiento.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Voncento.

- Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. **Si se manifiestan síntomas de hipersensibilidad, debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y contactar con su médico.** Su médico debe informarle de los **primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad.** Estos incluyen urticaria, erupción cutánea generalizada, presión en el pecho, dificultad para respirar, caída de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que causa dificultades respiratorias graves o mareos).
- La formación de **inhibidores** (anticuerpos) es una complicación conocida que puede producirse durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, especialmente en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione correctamente, por lo que se les supervisará cuidadosamente a usted y a su hijo por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con Voncento, consulte a su médico inmediatamente.
- Si le han dicho que sufre enfermedad cardíaca o tiene riesgo de padecerla, consulte con su médico o farmacéutico.
- Si para la administración de Voncento va a necesitar un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), su médico debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, presencia de bacterias en la sangre (bacteriemia) y formación de un coágulo de sangre en el vaso sanguíneo (trombosis) donde se inserta el catéter.
- Enfermedad de von Willebrand
En caso de que tenga un riesgo conocido de desarrollar coágulos sanguíneos, debe ser controlado para detectar los primeros signos de trombosis (coagulación sanguínea). Su médico le instaurará una profilaxis para prevenir la trombosis.

Seguridad viral

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, el fabricante debe tomar ciertas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar que se excluye a los posibles portadores de infecciones;
- análisis de cada donación y mezcla de plasmas para detectar signos de virus/infecciones;
- inclusión de etapas en el proceso de fabricación de la sangre o plasma para inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o emergente o a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los denominados virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del sida), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (que causan inflamación del hígado) y para virus no envueltos de la hepatitis A (que también causa inflamación del hígado).

Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave

- en mujeres embarazadas (por riesgo de infección del feto) y
- en las personas con un sistema inmunológico debilitado o con un aumento de la producción de glóbulos rojos causado por ciertos tipos de anemia (por ejemplo, anemia de células falciformes o anemia hemolítica).

Es posible que su médico le pida que tenga en cuenta la posibilidad de vacunarse contra la hepatitis A y B si recibe de forma regular o repetida medicamentos derivados de plasma humano como Voncento.

Niños y adolescentes

Las advertencias y precauciones indicadas son aplicables a niños y adolescentes.

Uso de Voncento con otros medicamentos

- Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
- Durante el embarazo y el periodo de lactancia, Voncento solo se debe administrar si es claramente necesario.

Conducción y uso de máquinas

Voncento no afecta a su capacidad para conducir o usar máquinas.

Voncento contiene sodio

Las presentaciones con 250 UI FVIII/600 UI FVW (5 ml de disolvente) y 500 UI FVIII/1200 UI FVW (5 ml de disolvente) contienen 14,75 mg de sodio por vial (componente principal de la sal de mesa/para cocinar). Esto equivale al 0,74% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Las presentaciones con 500 UI FVIII/1200 UI FVW (10 ml de disolvente) y 1000 UI FVIII/2400 UI FVW (10 ml de disolvente) contienen 29,50 mg de sodio por vial (componente principal de la sal de mesa/para cocinar). Esto equivale al 1,48% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Voncento

Su tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de coagulación de la sangre.

Su médico le proporcionará instrucciones apropiadas si cree que usted se puede auto administrar Voncento. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Dosis

La cantidad de FVW y FVIII que usted necesita y la duración del tratamiento dependen de:

- la gravedad de su enfermedad,
- del lugar y de la intensidad de la hemorragia,
- del estado clínico del paciente,
- su peso corporal.

(Consulte también la sección "*Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario*").

Si le han recetado Voncento para usar en casa, su médico se asegurará de que usted sabe cómo se inyecta y la cantidad que debe utilizar.

Siga las instrucciones indicadas por su médico.

Uso en niños y adolescentes

La dosis en niños y adolescentes < 18 años se basa en el peso corporal y por tanto, en general, se basa sobre las mismas instrucciones que para los adultos. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarias dosis más altas.

Si usa más Voncento del que debe

Se han comunicado cinco casos de sobredosis en los ensayos clínicos. No se han asociado reacciones adversas a estas comunicaciones. No se puede descartar el riesgo de desarrollar coágulos de sangre (trombosis) si se administra una dosis extremadamente elevada, especialmente en pacientes con EVW.

Si olvidó usar Voncento

- Adminístrese la siguiente dosis inmediatamente y continúe con la administración a intervalos regulares según las indicaciones de su médico.
- No se administre una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Voncento

No deje de usar Voncento sin consultar antes con su médico.

Reconstitución y aplicación

Instrucciones generales

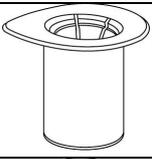
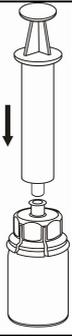
- El polvo se debe mezclar con el disolvente (líquido) y extraerse del vial en condiciones asépticas.
- Voncento no se debe mezclar con otros medicamentos, diluyentes o disolventes, excepto los mencionados en la sección 6.
- La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, es decir, puede brillar cuando se expone a la luz pero no debe contener ninguna partícula visible. Después de extraer o filtrar la solución (ver más adelante) se debe revisar visualmente, antes de su uso. No utilice la solución si está visiblemente turbia o si contiene flóculos o partículas.
- La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales residuales se realizará de acuerdo con la normativa local y las indicaciones de su médico.

Reconstitución

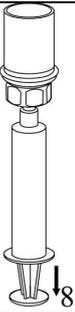
Sin abrir ninguno de los viales, caliente el polvo de Voncento y el líquido hasta que estén a temperatura ambiente o corporal. Esto se puede hacer dejando los viales a temperatura ambiente durante una hora aproximadamente o sujetándolos con las manos durante unos minutos.

NO exponga los viales al calor directo. Los viales no deben calentarse por encima de la temperatura corporal (37 °C).

Retire con cuidado las cápsulas protectoras de los viales y, a continuación, limpie la parte al descubierto de los tapones de goma con una toallita impregnada de alcohol. Deje secar los viales antes de abrir el envase del Mix2Vial (que contiene el trasvasador con filtro) y, a continuación, siga las instrucciones que se indican a continuación.

	<p>1. Abra el envase que contiene el Mix2Vial desprendiendo el precinto. No extraiga el Mix2Vial del envase de blíster.</p>
	<p>2. Coloque el vial del disolvente sobre una superficie limpia y plana y sujételo con firmeza. Sujete el Mix2Vial junto con el envase de blíster y empuje el terminal azul hacia abajo hasta que encaje en el tapón del vial del disolvente.</p>
	<p>3. Retire con cuidado el envase de blíster del Mix2Vial sujetando el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que solo retira el envase de blíster y no el Mix2Vial.</p>
	<p>4. Coloque el vial del medicamento sobre una superficie plana y firme. Dé la vuelta hacia abajo el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado y empuje el terminal del adaptador transparente hacia abajo hasta que encaje en el tapón del vial del producto. El disolvente se transferirá automáticamente al vial del producto.</p>
	<p>5. Con una mano, sujete el lado del vial del producto del Mix2Vial y, con la otra mano, sujete el lado del vial del disolvente y desenrosque en sentido contrario al de las agujas del reloj con cuidado el sistema de transferencia y divídalo en dos piezas para evitar que se forme demasiada espuma al disolver el producto. Deseche el vial del disolvente con el adaptador del Mix2Vial azul acoplado.</p>
	<p>6. Gire suavemente el vial del producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No lo agite.</p>
	<p>7. Llene de aire una jeringa estéril vacía. Manteniendo el vial del producto en posición vertical, conecte la jeringa al adaptador Luer-Lock del Mix2Vial acoplado, enroscando en el sentido de las agujas del reloj. Inyecte aire en el vial del producto.</p>

Trasvase y administración

	8. Manteniendo presionado el émbolo de la jeringa, dé la vuelta al sistema para colocarlo boca abajo y aspire la solución en la jeringa tirando del émbolo lentamente hacia atrás.
	9. Una vez que la solución se haya transferido a la jeringa, sujete con firmeza el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo mirando hacia abajo) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desenroscando en sentido contrario al de las agujas del reloj.

Utilice el kit de venopunción suministrado con el producto e inserte la aguja en una vena. Deje que la sangre fluya hasta el final del tubo. Acople la jeringa al extremo de bloqueo roscado del kit de venopunción. Se recomienda utilizar jeringas de plástico, ya que las superficies de vidrio esmerilado de las jeringas de vidrio tienden a adherirse a ese tipo de soluciones. **Inyecte/perfunda lentamente la solución reconstituida (a una velocidad que no supere los 6 ml por minuto) en la vena** según las instrucciones que le haya dado su médico. Intente que no entre sangre en la jeringa que contiene el producto.

Si se requiere administrar grandes volúmenes de Voncento, es posible poner varios viales de Voncento en equipos de infusión comercialmente disponibles (por ejemplo, una bomba jeringa para aplicación intravenosa de medicamentos). En estos casos, la solución reconstituida inicialmente de Voncento no se deberá diluir más.

Compruebe si experimenta efectos adversos justo después de la inyección. Si experimenta algún efecto adverso que pueda estar relacionado con la administración de Voncento, la inyección o perfusión debe interrumpirse (ver también la sección 2).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o su farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Voncento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto con su médico urgentemente si:

nota síntomas de reacciones alérgicas

en algunos casos, puede progresar a una reacción alérgica grave (anafilaxia) que causa dificultad grave para respirar, mareos o shock. Las reacciones alérgicas pueden incluir los siguientes síntomas: cara, lengua, boca o garganta hinchadas, dificultad para respirar y tragar, urticaria, sibilancia, ardor y escozor en el lugar de infusión, escalofríos, sofocos, sarpullido en todo el cuerpo, dolor de cabeza, caída en la presión arterial, inquietud, latidos cardíacos más

rápidos, opresión en el pecho (incluido dolor en el pecho y malestar en el pecho), dolor de espalda, cansancio (letargo), náuseas, vómitos y hormigueo.

experimenta que el medicamento no funciona correctamente (el sangrado no se detiene).

En los niños que no han recibido tratamiento previo con medicamentos compuestos por factor VIII pueden producirse anticuerpos inhibidores (ver sección 2) muy frecuentemente (más de 1 de cada 10 pacientes); sin embargo, en los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), el riesgo es poco frecuente (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, los medicamentos que toman usted o su hijo pueden dejar de funcionar correctamente y usted o su hijo pueden sufrir una hemorragia persistente.

Usted puede haber desarrollado un inhibidor (anticuerpo neutralizante) para el FVW, en cuyo caso el FVW ya no funcionará correctamente.

usted nota cualquier síntoma de una alteración de la perfusión en las extremidades (por ejemplo, extremidades frías y pálidas) u órganos vitales (por ejemplo, dolor fuerte en el pecho).

Existe el riesgo de formación de coágulos sanguíneos (trombosis), particularmente en pacientes con factores de riesgo conocidos (ver también sección 2).

Se ha observado el efecto adverso siguiente de manera *muy frecuente* (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza

Se han observado los efectos adversos siguientes de manera *frecuente* (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Aumento de la temperatura corporal

Se han observado los efectos adversos siguientes de manera *poco frecuente* (puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- Alteración del gusto (disgeusia)
- Prueba anormal de la función hepática

Efectos adversos en niños y adolescentes

Se espera que las reacciones adversas en niños y adolescentes sean iguales que en los adultos.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Voncento

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase de cartón.
- No conservar a temperatura superior a 25 °C.
- No congelar.
- Voncento no contiene conservantes, por lo que el producto reconstituido se debe utilizar inmediatamente.
- Si el producto reconstituido no se administra inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario.
- Conserve el vial dentro de su caja para protegerlo de la luz.

- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Voncento

El principio activo es:

250 UI (FVIII) y 600 UI (FVW) por vial; tras la reconstitución con 5 ml de agua para preparaciones inyectables aproximadamente 50 UI/ml de FVIII y 120 UI/ml de FVW.

500 UI (FVIII) y 1200 UI (FVW) por vial; tras la reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables aproximadamente 50 UI/ml de FVIII y 120 UI/ml de FVW.

500 UI (FVIII) y 1200 UI (FVW) por vial; tras la reconstitución con 5 ml de agua para preparaciones inyectables aproximadamente 100 UI/ml de FVIII y 240 UI/ml de FVW.

1000 UI (FVIII) y 2400 UI (FVW) por vial; tras la reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables aproximadamente 100 UI/ml de FVIII y 240 UI/ml de FVW.

Consulte la sección "*Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario*" para obtener más información.

Los demás excipientes son:

Cloruro cálcico, albúmina humana, cloruro sódico, citrato sódico, sacarosa y trometamol.

Ver sección 2 "Voncento contiene sodio".

Disolvente: Agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Voncento y contenido del envase

Voncento se proporciona como un polvo blanco y un disolvente para preparaciones inyectables y para perfusión.

La solución reconstituída debe ser transparente o ligeramente opalescente, es decir, puede brillar cuando se expone a la luz pero no debe contener ninguna partícula visible.

El envase primario del producto y del disolvente consiste en un vial de vidrio con un tapón de goma, un disco de plástico y una cápsula de cierre de aluminio.

Presentaciones

Un envase de 250 UI/600 UI o 500 UI/1200 UI que contiene:

- 1 vial con polvo
- 1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables.
- 1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

- 1 jeringa de 10 ml de un solo uso
- 1 equipo para venopunción
- 2 toallitas con alcohol
- 1 apósito adhesivo no estéril

Un envase con 500 UI/1200 UI o 1000 UI/2400UI que contiene:

- 1 vial con polvo
- 1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables
- 1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

- 1 jeringa de 10 ml de un solo uso
- 1 equipo para venopunción
- 2 toallitas con alcohol

- 1 apósito adhesivo no estéril

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika

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

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +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

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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 1040

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

Slovenija

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 EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Este prospecto ha sido aprobado en {MM/YYYY}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Posología

Enfermedad de von Willebrand

Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVW:RCo especificado. Por lo general, la administración de 1 UI/kg de FVW:RCo aumenta el nivel circulante de FVW:RCo en 0,02 UI/ml (2%).

Deben alcanzarse niveles superiores a 0,6 UI/ml de FVW:RCo (60%) y niveles superiores a 0,4 UI/ml de FVIII:C (40%).

Tratamiento a demanda

Normalmente las dosis recomendadas para conseguir la hemostasia son 40-80 UI/kg de factor de von Willebrand (FVW:RCo), que corresponden a 20-40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC).

Se puede requerir una dosis inicial de 80 UI/kg de FVW:RCo, especialmente en aquellos pacientes con EVW de tipo 3, en los que el mantenimiento de niveles adecuados puede requerir dosis superiores que en otros tipos de EVW.

Prevención de hemorragias en casos de cirugía:

Para prevenir sangrados excesivos durante o después de la cirugía, la administración se debe realizar de 1 a 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

Se debe volver a administrar una dosis adecuada a intervalos de 12 a 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo y de la gravedad del sangrado y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

Cuando se administra un producto de FVW que contiene FVIII, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del FVIII:C. Después de un tratamiento de 24-48 horas y a fin de evitar un aumento excesivo del FVIII:C, debe considerarse una reducción de las dosis y/o un aumento de los intervalos de administración o bien, la utilización de un producto con FVW con un nivel bajo de FVIII.

Tratamiento profiláctico

Se debe considerar una dosis de 25-40 UI FVW:RCo/kg de peso corporal, con una frecuencia de 1 a 3 veces por semana, para las profilaxis a largo plazo en pacientes con EVW. En pacientes con hemorragias gastrointestinales o menorragia puede ser necesario reducir los intervalos de las dosis o aumentar las dosis. La dosis y la duración del tratamiento dependerá del estado clínico del paciente, así como de sus niveles plasmáticos de FVW:RCo y FVIII:C.

Población pediátrica con EVW

Tratamiento de las hemorragias

Normalmente se recomienda una dosis de 40-80 UI/kg de factor von Willebrand (FVW:RCo) correspondiente a 20-40 UI FVIII:C/kg de peso corporal en pacientes pediátricos para tratar una hemorragia.

Tratamiento profiláctico

Pacientes con edades de 12 a 18 años: la dosificación se basa en la misma pauta que para los adultos. Pacientes de <12 años: basándose en los resultados de un ensayo clínico en el que se mostraba que pacientes pediátricos con edad inferior a 12 años tenían una menor exposición al FVW, se debe considerar una dosis profiláctica de 40-80 UI FVW:RCo/kg de peso corporal de 1 a 3 veces a la semana.

La dosis y la duración del tratamiento dependerá del estado clínico del paciente, así como de sus niveles plasmáticos de FVW:RCo y FVIII:C.

Hemofilia A

Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVIII:C especificado. La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de FVIII, de la localización y gravedad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el actual estándar concentrado de la OMS para productos que contienen factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para el FVIII plasmático).

La actividad de 1 UI de FVIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal (recuperación in vivo de 2 UI/dl). La dosis necesaria se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor VIII (% o UI/dl) x 0,5.

La dosis y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los acontecimientos hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o de la cavidad oral	20-40	Repetir la perfusión cada 12-24 horas durante al menos un día, hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización adecuada de la herida.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
Cirugía menor incluyendo extracciones dentales	30-60	Repetir la perfusión cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.
Cirugía mayor	80-100 (pre- y posoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida y continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

Monitorización del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda controlar adecuadamente los niveles de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia de las perfusiones. Los pacientes pueden presentar una respuesta individual diferente, lo que demuestra distintas semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede exigir ajustes en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

Tratamiento profiláctico

Para la profilaxis a largo plazo en pacientes con hemofilia A grave, la dosis habitual es de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, es posible que sea necesario acortar los intervalos de administración o usar dosis más elevadas.

Población pediátrica con hemofilia A

La posología para la hemofilia A en niños y adolescentes < 18 años se basa en el peso corporal y, por lo tanto, normalmente sigue las mismas directrices que se usan para los adultos. En algunos casos

puede ser necesario reducir los intervalos de las dosis o aumentar las dosis. La frecuencia de administración debe estar siempre orientada a conseguir la eficacia clínica en cada caso.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada.