

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Voncento 250 a.e. FVIII / 600 a.e. VWF (5 ml leysir) stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn (a.e. = alþjóðlegar einingar)

Voncento 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF (10 ml leysir) stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn (a.e. = alþjóðlegar einingar)

Voncento 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF (5 ml leysir) stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn (a.e. = alþjóðlegar einingar)

Voncento 1000 a.e. FVIII / 2400 a.e. VWF (10 ml leysir) stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn (a.e. = alþjóðlegar einingar)

## 2. INNIHALDSLÝSING

Voncento 250 a.e. FVIII / 600 a.e. VWF stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas af stofni inniheldur:

- 250 a.e.\* af storkupætti VIII (coagulation factor VIII, FVIII) úr mönnum\*\*.
- 600 a.e.\*\*\* af von Willebrand þætti (von Willebrand factor, VWF) úr mönnum\*\*.

Eftir blöndun með meðfylgjandi 5 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur lausnin 50 a.e./ml af FVIII og 120 a.e./ml af VWF.

Voncento 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas af stofni inniheldur:

- 500 a.e.\* af storkupætti VIII (coagulation factor VIII, FVIII) úr mönnum\*\*.
- 1200 a.e.\*\*\* af von Willebrand þætti (von Willebrand factor, VWF) úr mönnum\*\*.

Eftir blöndun með meðfylgjandi 10 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur lausnin 50 a.e./ml af FVIII og 120 a.e./ml af VWF.

Voncento 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas af stofni inniheldur:

- 500 a.e.\* af storkupætti VIII (coagulation factor VIII, FVIII) úr mönnum\*\*.
- 1200 a.e.\*\*\* af von Willebrand þætti (von Willebrand factor, VWF) úr mönnum\*\*.

Eftir blöndun með meðfylgjandi 5 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur lausnin 100 a.e./ml af FVIII og 240 a.e./ml af VWF.

Voncento 1000 a.e. FVIII / 2400 a.e. VWF stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas af stofni inniheldur:

- 1000 a.e.\* af storkupætti VIII (coagulation factor VIII, FVIII) úr mönnum\*\*.
- 2400 a.e.\*\*\* af von Willebrand þætti (von Willebrand factor, VWF) úr mönnum\*\*.

Eftir blöndun með meðfylgjandi 10 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur lausnin 100 a.e./ml af FVIII og 240 a.e./ml af VWF.

---

\* FVIII-virkni (a.e.) er ákvörðuð með European Pharmacopoeia litmyndunarprófi. Eðlisvirkni FVIII í Voncento, áður en efnun sem auka stöðugleika er blandað í, er u.þ.b. 70 a.e. af FVIII í hverju mg próteins.

\*\* framleitt úr plasma úr mönnum (blóðgjöfum)

\*\*\* Virkni VWF er ákvörðuð með WHO-staðli fyrir VWF. Eðlisvirkni VWF í Voncento, áður en efnun sem auka stöðugleika er blandað í, er u.þ.b. 100 a.e. af VWF í hverju mg próteins.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Voncento inniheldur u.þ.b. 128,2 mmól/l (2,95 mg/ml) af natríum.  
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn  
Hvítt duft og leysir (tær, litlaus) stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Voncento má nota handa sjúklingum á öllum aldri.

von Willebrand sjúkdómur (VWD)

Fyrirbyggjandi/meðferð blæðingar og meðhöndlun blæðinga eftir skurðaðgerðir hjá sjúklingum með VWD, þegar meðferð með desmópressíni (DDAVP) ein sér hefur ekki áhrif eða er ekki viðeigandi.

Dreyrasýki A (meðfæddur skortur á FVIII)

Fyrirbygging og meðhöndlun blæðinga hjá sjúklingum með dreyrasýki A.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð við VWD og dreyrasýki A á að vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í meðferð við blæðingakvillum.

Læknirinn sem annast meðferðina skal taka ákvörðun um hvort veita megi sjúklingi með VWD og dreyrasýki A meðferð heima fyrir og tryggja að viðeigandi þjálfun sé veitt og meðferðin endurskoðuð reglulega.

Hlutfall milli FVIII:C (factor VIII-coagulant) og VWF:Rco (von Willebrand factor Ristocetin cofactor activity) í hverju hettuglasi er u.þ.b. 1:2,4.

Eftirlit við meðferð

Ráðlagt er að mæla virkni storkupáttar VIII með viðeigandi hætti meðan á meðferð stendur, til að leiðbeina um skammta sem gefnir eru og tíðni endurtekens innrennslis. Breytileiki getur verið milli einstaka sjúklinga hvað varðar svörun þeirra við storkupætti VIII, sem sýnir mismunandi helmingunartíma og endurheimt. Hugsanlega þarf að aðlaga skammta sem byggjast á líkamsþyngd hjá sjúklingum sem eru of léttir eða of þungir. Við meiri háttar skurðaðgerðir er sérstaklega mikilvægt að fylgjast nákvæmlega með uppbótarmeðferðinni með kekkjunarprófum (virkni storkupáttar VIII í plasma).

Skammtar

von Willebrand sjúkdómur

Mikilvægt er að reikna skammtastærð út frá tilgreindum fjölda a.e. af VWF:RCo.  
Almennt eykur gjöf 1 a.e./kg af VWF:RCo virkni VWF:RCo í blóðrás um 0,02 a.e./ml (2%).

Virkni VWF:RCo sem nemur > 0.6 a.e./ml (60%) og virkni FVIII:C sem nemur > 0.4 a.e./ml (40%) ætti að nást.

### *Meðferð eftir þörfum (On-demand treatment)*

Yfirleitt er ráðlagt að gefa 40 - 80 a.e./kg af von Willebrand þætti (VWF:RCo), sem samsvarar 20 - 40 a.e. af FVIII:C/kg líkamsþyngdar til að stemma blæðingar.

Nauðsynlegt getur verið að gefa 80 a.e./kg upphafsskammt af VWF:RCo, einkum hjá sjúklingum með VWD af tegund 3, þar sem stærri skammta getur þurft til að viðhalda viðunandi virkni en í öðrum tegundum VWD.

### *Fyrirbyggging blæðinga við skurðaðgerðir*

Til að fyrirbyggja umfangsmiklar blæðingar við eða eftir skurðaðgerð á að hefja gjöf lyfsins 1 - 2 klukkustundum fyrir aðgerðina.

Gefa á viðeigandi skammt á 12 – 24 klukkustunda fresti. Skammtastærð og lengd meðferðar fara eftir klínísku ástandi sjúklingsins, eðli og umfangi blæðingar og virkni VWF:RCo og FVIII:C.

Þegar notað er VWF-lyf sem inniheldur FVIII þarf meðhöndlandi læknir að vera meðvitaður um að áframhaldandi meðferð getur valdið óæskilega mikilli hækkun á FVIII:C. Eftir 24 – 48 klukkustunda meðferð ætti að íhuga minni skammta og/eða lengri tíma milli skammta eða notkun lyfs sem inniheldur VWF en lítið magn FVIII, til að forðast óæskilega mikla hækkun á FVIII:C (sjá kafla 5.2).

### *Fyrirbyggjandi meðferð*

Við langtíma fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum með VWD, ætti að íhuga skammt sem er 25-40 a.e. VWF:RCo /kg líkamsþyngdar 1 sinni til 3svar í viku. Hjá sjúklingum með blæðingar í meltingarvegi eða asatíðir gæti verið þörf á styttri skammtahléum eða hærri skömmtum. Skammturinn og lengd meðferðar er háð klínísku ástandi sjúklings ásamt VWF:RCo og FVIII:C plasma gildum.

### *Börn með VWD*

Meðhöndlun blæðingar

Venjulega er 40 - 80 a.e./kg af von Willebrand þætti (VWF:RCo) samsvarandi 20 - 40 a.e. FVIII:C/kg líkamsþyngdar ráðlagt hjá börnum til að meðhöndla blæðingu.

### *Fyrirbyggjandi meðferð*

Sjúklingar á aldrinum 12 til 18 ára: Skammtar eru byggðir á sömu leiðbeiningum eins og fyrir fullorðna.

Sjúklingar <12 ára: Byggt á niðurstöðum klínískra rannsókna þar sem sýnt var fram á að börn undir 12 ára hefðu minni útsetningu/fyrir VWF, ætti að íhuga fyrirbyggjandi skammt á bilinu 40 – 80 a.e. VWF:RCo/kg líkamsþyngdar 1 sinni til 3svar í viku. (sjá kafla 5.2).

Skammturinn og lengd meðferðar er háð klínísku ástandi sjúklings ásamt VWF:RCo og FVIII:C plasma gildum.

### *Dreyrasýki A*

Mikilvægt er að reikna skammtastærð út frá tilgreindum fjölda a.e. af FVIII:C.

Skammtastærð og lengd uppbótarmeðferðar fara eftir alvarleika skorts á storkupætti VIII, staðsetningu og umfangi blæðingar og klínísku ástandi sjúklingsins.

Gefinn einingafjöldi af storkupætti VIII er tjáður í alþjóðlegum einingum (a.e.), sem tengjast núgildandi staðli Alþjóða Heilbrigðisstofnunarinnar (WHO) fyrir þykkni sem inniheldur storkupátt VIII. Virkni storkupáttar VIII í plasma er tjáð annaðhvort sem prósentu (af virkni í eðlilegu mannplasma) eða helst í alþjóðlegum einingum (í hlutfalli við alþjóðlegan staðal fyrir storkupátt VIII í plasma).

1 a.e. af virkni storkupáttar VIII jafngildir því magni af storkupætti VIII sem er að finna í 1 ml af eðlilegu mannplasma.

### *Meðferð eftir þörfum*

Útreikningar á þeim skömmtum sem þarf af storkupætti VIII byggjast á þeirri athugun að 1 alþjóðleg eining (a.e.) af storkupætti VIII fyrir hvert kg líkamsþyngdar eykur virkni storkupáttar VIII í plasma um u.þ.b. 2% af eðlilegri virkni (*in vivo* endurheimt 2 a.e./dl). Nauðsynlegir skammtar eru reiknaðir út samkvæmt eftirfarandi jöfnu:

Nauðsynlegir skammtar = líkamsþyngd [kg] x æskileg hækkun á storkupætti VIII [% eða a.e./dl] x 0,5.

Gefið magn og tíðni lyfjagjafa á alltaf að miða við að ná sem bestri klínískri verkun í hverju tilfelli.

Við eftirtalin blæðingartilvik ætti virkni storkupáttar VIII ekki að falla niður fyrir tilgreind mörk í plasma (í % af eðlilegri virkni eða a.e./dl) á viðkomandi tíma. Nota má töfluna hér að neðan sem skammtaviðmiðun við blæðingar og skurðaðgerðir:

| Stig blæðingar / Tegund skurðaðgerðar                          | Nauðsynleg virkni storkupáttar VIII (% eða a.e./dl) | Skammtatíðni (klst.) / Lengd meðferðar (dagar)                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blæðing                                                        |                                                     |                                                                                                                                                                                                              |
| Byrjandi blæðing í liðum, blæðing í vöðvum eða blæðing í munni | 20 – 40                                             | Endurtakið innrennsli á 12 – 24 klukkustunda fresti í a.m.k. 1 sólarhring, þar til blæðing hefur stöðvast eftir verkjum að dæma eða sár hafa gróið.                                                          |
| Umfangsmeiri blæðing í liðum, blæðing í vöðvum eða margúll     | 30 – 60                                             | Endurtakið innrennsli á 12 – 24 klukkustunda fresti í 3 – 4 sólarhringa eða lengur, þar til verkur og bráð fötlun eru liðin hjá.                                                                             |
| Lífshættulegar blæðingar                                       | 60 - 100                                            | Endurtakið innrennsli á 8 – 24 klukkustunda fresti þar til hættan er liðin hjá.                                                                                                                              |
| Skurðaðgerð                                                    |                                                     |                                                                                                                                                                                                              |
| Minni háttar skurðaðgerð þ.m.t. tanndráttur                    | 30 – 60                                             | Endurtakið innrennsli á 24 klukkustunda fresti í a.m.k. 1 sólarhring, þar til sár hafa gróið.                                                                                                                |
| Meiri háttar skurðaðgerð                                       | 80 - 100 (fyrir og eftir aðgerð)                    | Endurtakið innrennsli á 8 – 24 klukkustunda fresti þar til sár hafa gróið viðunandi, haldið meðferð síðan áfram í a.m.k. 7 daga til viðbótar til að viðhalda virkni storkupáttar VIII í 30% – 60% (a.e./dl). |

#### Fyrirbyggjandi meðferð

Venjulegur skammtur við langtíma fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum með alvarlega dreyrasyki A er 20 til 40 a.e. af storkupætti VIII fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 2 til 3 daga fresti. Stundum getur verið nauðsynlegt að láta skemmri tíma líða milli skammta eða auka þá, einkum hjá ungum sjúklingum.

#### Börn með dreyrasyki A

Skömmun hjá börnum og unglingum <18 ára með dreyrasyki A er byggð á líkamsþyngd og fylgir því í meginatriðum sömu leiðbeiningum og fyrir fullorðna. Í ákveðnum tilvikum gætu styttri skammtahlé eða hærri skammtar verið nauðsynlegir. Tíðni lyfjagjafa á alltaf að miða við að ná sem bestri klínískri verkun í hverju tilfelli.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8 og 5.2.

#### Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir aldraða.

#### Lyfjagjöf

Til notkunar í æð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf. Gefa á blandaða lausn með hægri inndælingu eða innrennsli, á hraða sem ekki veldur sjúklingunum óþægindum.

Inndælingar-/innrennslishraðinn á ekki að vera meiri en 6 ml á mínútu. Fylgjast á með sjúklingunum með tilliti til viðbragða, sem koma strax. Ef viðbrögð koma fram sem tengja má við gjöf Voncento á að hægja á inndælingu eða hætta henni, eftir því sem klínískt ástand sjúklingsins segir til um (sjá einnig kafla 4.4).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Eindregið er mælt með því að skrá nafn og lotunúmer lyfsins í hvert sinn sem sjúklingi er gefið Voncento, til að tryggja að hægt sé að tengja sjúkling og framleiðslulotu lyfsins.

#### Ofnæmi

Hugsanlegt er að ofnæmisviðbrögð komi fram. Ef bráðafnæmiseinkenni koma fram á að hætta notkun lyfsins án tafar og hafa samband við lækinn. Sjúklingum skal skýrt frá fyrstu merkjum um bráðafnæmi, þ.m.t. ofsakláða, almennum kláða, þyngslum fyrir brjósti, hvæsandi öndunarhljóðum, lághrýstingi og ofnæmislosti. Fái sjúklingur lost skal fylgja gildandi reglum um meðferð þess.

#### Veiruöryggi

Hefðbundnar ráðstafanir til að koma í veg fyrir sýkingar vegna notkunar lyfja sem unnin eru úr blóði eða plasma manna taka til vals á blóðgjöfum, skimunar á einstökum blóðgjöfum og plasmasöfnum með tilliti til sértækra auðkenna sýkingar og til notkunar virkra framleiðsluþrepa við óvirkjun/brottnám á veirum. Þrátt fyrir þetta er ekki hægt að útiloka algjörlega möguleikann á að sýkingar berist milli manna þegar lyf sem unnin eru úr blóði eða plasma manna eru gefin. Þetta á einnig við um óþekktar eða nýjar veirur og aðra sýkingarvalda.

Þessar ráðstafanir eru taldar bera árangur gagnvart hjúpuðum veirum svo sem alnæmisveiru (HIV), lifrabólgu B veiru (HBV) og lifrabólgu C veiru (HCV), og gegn hjúplausu lifrabólgu A veirunni (HAV).

Vera má að takmarkað gagn sé af þessum ráðstöfunum hvað varðar hjúplausar veirur á borð við parvóveiru B19.

Sýking með parvóveiru B19 getur verið hættuleg þunguðum konum (fóstursýking) og einstaklingum með ónæmisbælingu eða aukna myndun rauðra blóðkorna (t.d. rauðalosblóðleysi).

Íhuga á viðeigandi bólusetningu (lifrabólgu A og B) hjá sjúklingum sem reglulega/endurtekið fá lyf sem innihalda storkupátt VIII/VWF sem unnin eru úr plasma manna.

## von Willebrand sjúkdómur

Hætta er á segamyndun, einkum hjá sjúklingum með þekkta klíniska áhættuþætti eða áhættuþætti sem koma fram í mælingum á rannsóknarstofu. Því verður að fylgjast vel með sjúklingum sem eru í aukinni áhættu með tilliti til snemmkominna ummerkja um segamyndun. Veita á fyrirbyggjandi meðferð gegn segareki í bláæðum samkvæmt gildandi leiðbeiningum.

Þegar notað er VWF-lyf sem inniheldur FVIII þarf meðhöndlandi læknir að vera meðvitaður um að áframhaldandi meðferð getur valdið óæskilega mikilli hækkun á FVIII:C. Fylgjast á með þéttni FVIII:C í plasma hjá sjúklingum sem fá VWF-lyf sem inniheldur FVIII, til að forðast viðvarandi of mikla þéttni FVIII:C í plasma, sem getur aukið hættu á segamyndun, og íhuga á að beita fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun (sjá einnig kafla 5.2).

Sjúklingar með VWD, einkum af tegund 3, geta myndað hlutleysandi mótefni (hemla) gegn VWF. Ef sú VWF:RCo virkni í plasma sem vænst er næst ekki, eða ef ekki tekst að hemja blæðingu með viðeigandi skammti ætti að gera viðeigandi mælingar til að ganga úr skugga um hvort efni sem hindra virkni VWF séu til staðar. Hugsast getur að meðferð hjá sjúklingum með háa þéttni hemla sé ekki aðeins óvirk, heldur geti einnig leitt til bráðaofnæmis og því nauðsynlegt að íhuga önnur meðferðarúrræði.

## Dreyrasýki A

### *Mótefni*

Myndun hlutleysandi mótefna (hemla) gegn storkuþætti VIII er þekkt vandamál við meðferð sjúklinga með dreyrasýki A. Venjulega eru þessi mótefni IgG ónæmisglóbúlín sem beinast gegn storkunnavirkni storkuþáttar VIII og magnið gefið upp sem fjöldi Bethesda-eininga (BE) í hverjum ml plasma með því að nota breytta greiningu. Hættan á myndun mótefnis er í beinu samhengi við alvarleika sjúkdómsins og það magn af storkuþætti VIII, sem er gefið, mesta hættan er fyrstu 50 dagana eftir gjöf en hætta er ávallt til staðar þó mótefnamyndun sé sjaldgæf.

Klínískt mikilvægi mótefnamyndunar fer eftir títra mótefnisins, þar sem mótefni með lágan títra veldur minni hættu á ófullnægjandi klínískri svörun en mótefni með háan títra.

Almennt séð skal fylgjast vandlega með öllum sjúklingum í meðferð með lyfjum sem innihalda storkuþátt VIII vegna myndunar mótefna, með viðeigandi klínískum skoðunum og prófum á rannsóknarstofum. Ef ekki næst sú virkni storkuþáttar VIII í plasma, sem vænst er, eða ef ekki hefur tekist að ná stjórn á blæðingu með viðeigandi skammti, skal framkvæma próf til að kanna hvort mótefni gegn storkuþætti VIII sé til staðar. Hjá sjúklingum, sem hafa mikið magn af mótefnum, kann meðferð með storkuþætti VIII að vera árangurslaus og íhuga ber önnur meðferðarúrræði. Meðferð slíkra sjúklinga skal vera undir stjórn læknis með reynslu af meðhöndlun dreyrasýki og mótefna storkuþáttar VIII.

### Áhrif á hjarta og æðar

Uppbótarmeðferð með FVIII getur aukið hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum með undirliggjandi áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma.

### Fylgikvillar tengdir hollegg

Ef nota þarf miðlægan bláæðalegg (CVAD) skal íhuga hættu á fylgikvillum í tengslum við miðlægan bláæðalegg (CVAD), svo sem staðbundnum sýkingum, bakteríum í blóði (bakteríudreyra) og myndun blóðtappa (segamyndun) við hollegg.

### Natríum innihald

Lyf með 250 a.e. FVIII / 600 a.e. VWF (5 ml af leysi) og 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF (5 ml af leysi): innihalda allt að 14,75 mg (0,64 mmól) af natríum í hverju hettuglasi, sem jafngildir 0,74% af ráðlögðum hámarksdagsskammti samkvæmt WHO, en hann nemur 2 g af natríum fyrir fullorðinn einstakling.

Lyf með 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF (10 ml af leysi) og 1000 a.e. FVIII / 2400 a.e. VWF (10 ml af leysi): innihalda allt að 29,50 mg (1,28 mmól) af natríum í hverju hettuglasi, sem jafngildir 1,48% af ráðlögðum hámarksdagsskammti samkvæmt WHO, en hann nemur 2 g af natríum fyrir fullorðinn einstakling.

## Börn

Varnaðarorð og varúðarreglur sem taldar eru upp eiga bæði við um fullorðna og börn.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum VWF eða FVIII við önnur lyf.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á áhrifum Voncento á æxlun dýra.

#### von Willebrand sjúkdómur

Engin reynsla liggur fyrir af notkun á meðgöngu og við brjóstagjöf. Aðeins á að gefa þunguðum konum og konum með barn á brjósti Voncento ef brýna nauðsyn ber til, að teknu tilliti til þess að fæðing hefur í för með sér aukna blæðingahættu hjá þunguðum konum.

#### Dreyrasýki A

Vegna þess hve sjaldgæf dreyrasýki A er hjá konum liggur ekki fyrir reynsla af meðferð á meðgöngu og við brjóstagjöf.

Því á aðeins að nota Voncento á meðgöngu og við brjóstagjöf ef brýna nauðsyn ber til.

#### Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif á frjósemi.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Voncento hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Eftirtalдар aukaverkanir geta komið fram við meðferð með Voncento: Ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð, segarek, hiti, höfuðverkur, bragðtruflanir og óeðlileg gildi í prófum á lifrarstarfsemi. Ennfremur geta sjúklingar myndað mót efni gegn FVIII og VWF.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér fyrir neðan byggir á MedDRA líffæraflokkunarkerfinu.

Tíðni var metin á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

| MedDRA líffæraflokkur                             | Aukaverkun*                                                                    | Tíðni                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blóð og eitlar                                    | <i>Hömlun á storkupætti VIII</i>                                               | Sjaldgæfar (sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður)**<br>Mjög algengar (sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður)**<br>Tíðni ekki þekkt*** |
|                                                   | <i>Hömlun á storkupætti VWF</i>                                                |                                                                                                                                                 |
| Ónæmiskerfi                                       | Ofnæmi (þ.m.t. hraðsláttur, brjóstverkur, óþægindi fyrir brjósti og bakverkur) | Algengar                                                                                                                                        |
| Taugakerfi                                        | Bragðtruflanir                                                                 | Sjaldgæfar                                                                                                                                      |
| Æðar                                              | Segarek                                                                        | Sjaldgæfar                                                                                                                                      |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Hiti<br>Höfuðverkur                                                            | Algengar<br>Mjög algengar                                                                                                                       |
| Rannsóknaniðurstöður                              | Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa                                             | Sjaldgæfar                                                                                                                                      |

\*Aukaverkanir sem metnar voru og taldar tengjast gjöf á Voncento.

\*\* Tíðni er byggð á rannsóknum með öllum lyfjum með storkupætti VIII sem tóku til sjúklinga með alvarlega dreyrasýki A.

\*\*\* Komu fram við eftirlit eftir markaðssetningu en ekki í klínískum rannsóknum.

#### Lýsing valinna aukaverkana

##### *Ofnæmi*

Vart hefur orðið við ofnæmi og ofnæmisviðbrögð (meðal þeirra geta verið ofsabjúgur, sviði og stingur á stungustað, kuldahrollur, hitakóf, almennur ofsakláði, höfuðverkur, ofsakláði, lágþrýstingur, sinnuleysi, ógleði, eirðarleysi, hraðsláttur, þyngsli fyrir brjósti (þ.m.t. brjóstverkur og óþægindi fyrir brjósti), bakverkur, náladofi, uppköst og hvæsandi öndunarhljóð), sem í sumum tilfellum geta leitt til alvarlegs bráðafnæmis (þ.m.t. lost).

##### *Hindrun á virkni FVIII*

Myndun hlutleysandi mótefna (hemla) getur komið fram hjá sjúklingum með dreyrasýki A sem fá meðferð með storkupætti VIII, þar á meðal með Voncento. Ef slík mótefni myndast gæti ástandið lýst sér sem ófullnægjandi klínísk svörun. Í slíkum tilvikum er mælt með því að hafa samband við sérhæfða blæðaramiðstöð.

##### *Hindrun á virkni VWF*

Sjúklingar með VWD, einkum af tegund 3, geta myndað hlutleysandi mótefni (hemla) gegn VWF. Ef slík mótefni myndast koma einkennin fram sem ónóg klínísk svörun. Slík mótefni valda útfellingum og getur það gerst samtímis bráðafnæmisviðbragði. Því á að athuga tilvist mótefna hjá sjúklingum sem fá bráðafnæmi. Í öllum slíkum tilfellum er ráðlagt að leita til heilbrigðisstofnana sem eru sérhæfðar í meðhöndlun dreyrasýki.

##### *Segarek*

Hjá sjúklingum með VWD er hætta á segamyndun, einkum hjá sjúklingum með þekkta klíniska áhættuþætti eða áhættuþætti sem koma fram í mælingum á rannsóknarstofu. Hjá sjúklingum sem fá VWF-lyf sem inniheldur FVIII getur viðvarandi of mikil þéttni FVIII:C í plasma aukið hættu á segamyndun (sjá einnig kafla 4.4).

Sjá kafla 4.4 varðandi smitöryggi

## Börn

Gert er ráð fyrir að tíðni, gerð og alvarleiki aukaverkana hjá börnum sé eins og hjá fullorðnum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Fimm tilvik ofskömmtnunar hafa verið tilkynnt úr klínískum rannsóknum. Engar aukaverkanir tengdust tilvikunum.

Ekki er hægt að útiloka hættu á segareki ef um verulega ofskömmtnun er að ræða, einkum hjá sjúklingum með VWD.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Blæðingalyf: Storkuþættir, von Willebrand þáttur og storkuþáttur VIII saman, ATC-flokkur: B02BD06.

#### von Willebrand sjúkdómur

Utanaðkomandi VWF sem unnið er úr mannplasma hegðar sér eins og eigin VWF.

Með gjöf VWF er unnt að leiðrétta galla í blóðstorknun hjá sjúklingum með VWF-skort (VWD) á tvennan hátt:

- VWF endurvirkjar viðloðun blóðflagna við undirlag æðapels (vascular sub-endothelium) þar sem æðaskemmdir hafa orðið (þar sem það binst bæði við undirlag æðapels og frumuhimnu blóðflagna) og stöðvar blæðingar eins og fram kemur í styttingu blæðingartíma. Þessi áhrif koma fram tafarlaust og vitað er að þau eru að miklu leyti háð því að hve miklu leyti próteinið er fjölliðað.
- VWF veldur seinkaðri leiðréttingu tengds FVIII-skorts. VWF sem gefið er í æð binst eigin FVIII (sem sjúklingurinn framleiðir eðlilega) og kemur í veg fyrir hratt niðurbrot þessa storkuþáttar með því að auka stöðugleika hans. Vegna þessa færir gjöf hreins VWF (VWF-lyfs með lítilli þéttni FVIII) þéttni FVIII:C í eðlilegt horf vegna afleiddra áhrifa, með lítilsháttar seinkun eftir fyrstu gjöf.
- Gjöf VWF-lyfs sem inniheldur FVIII:C færir þéttni FVIII:C í eðlilegt horf strax eftir fyrstu gjöf.

#### Dreyrasýki A

Utanaðkomandi FVIII sem unnið er úr mannplasma hegðar sér eins og eigin FVIII.

FVIII/VWF samstæðan er gerð úr tveimur sameindum (FVIII og VWF) með mismunandi lífeðlisfræðileg hlutverk. Þegar sjúklingi með dreyrasýki er gefinn storkuþáttur FVIII í æð, binst hann við VWF í blóðrás sjúklingsins. Virkjaður FVIII verkar sem stoðþáttur (cofactor) fyrir virkjaðan storkuþátt IX og hraðar breytingu storkuþáttar X í virkjaðan storkuþátt X. Virkjaður storkuþáttur X breytir prótrombíni í trombín. Trombín breytir síðan fibrínógeni í fibrín þannig að það kekkjast. Dreyrasýki A er kynbundinn erfðagalli í blóðstorknun sem stafar af minnkaðri þéttni FVIII og veldur

umfangsmiklum blæðingum í liðum, vöðvum og innri líffærum, annaðhvort sjálfsprottum eða sem afleiðing af áverkum eða skurðaðgerðum. Með uppbótarmeðferð er þéttni FVIII í plasma aukin og skortur á storkuþættinum þannig leiðréttur tímabundið og þar með einnig blæðingatilhneigingin.

Þess ber að geta að árleg blæðingatíðni (annualized bleeding rate, ABR) er ekki sambærileg milli mismunandi lyfjabykkna og mismunandi klínískra rannsókna.

## 5.2 Lyfjahvörf

### von Willebrand sjúkdómur

Lyfjahvörf Voncento hafa verið metin hjá sjúklingum með VWD án blæðinga.

Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá 12 sjúklingum  $\geq 12$  ára með VWD sáust eftirtaldar lyfjahvarfabreytur fyrir VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB og FVIII:C:

|                                      | VWF:RCo |          |             | VWF:Ag |          |             | VWF:CB |          |             | FVIII:C |          |             |
|--------------------------------------|---------|----------|-------------|--------|----------|-------------|--------|----------|-------------|---------|----------|-------------|
| breyta                               | N       | miðgildi | bil         | N      | miðgildi | bil         | N      | miðgildi | bil         | N       | miðgildi | bil         |
| Heimtur í plasma (a.e./ml)/(a.e./kg) | 12      | 0,017    | 0,012-0,021 | 12     | 0,018    | 0,013-0,022 | 12     | 0,022    | 0,015-0,025 | 12      | 0,027    | 0,016-0,036 |
| Helmingunartími (klst.)              | 8       | 11,53    | 6,05-35,10  | 12     | 18,39    | 11,41-27,01 | 12     | 14,54    | 9,36-25,10  | 10      | 23,65    | 7,69-57,48  |
| AUC <sub>0-72</sub> (klst.*a.e./ml)  | 12      | 14,46    | 8,56-37,99  | 12     | 33,10    | 22,65-64,68 | 12     | 24,32    | 14,83-41,14 | 11      | 27,85    | 13,15-66,82 |
| MRT (klst.)                          | 8       | 13,25    | 8,59-25,45  | 12     | 24,57    | 15,28-33,60 | 12     | 18,74    | 11,61-28,57 | 10      | 36,57    | 15,62-85,14 |
| C <sub>max</sub> (a.e./ml)           | 12      | 1,48     | 0,93-3,36   | 12     | 2,04     | 1,52-3,66   | 12     | 1,60     | 1,04-2,66   | 12      | 1,00     | 0,57-1,32   |
| T <sub>max</sub> (klst.)             | 12      | 0,25     | 0,25-1,03   | 12     | 0,25     | 0,25-1,00   | 12     | 0,25     | 0,25-1,00   | 12      | 1,00     | 0,25-30,00  |
| C <sub>min</sub> (a.e./ml)           | 12      | 0,02     | 0,00-0,03   | 12     | 0,10     | 0,02-0,17   | 12     | 0,05     | 0,02-0,09   | 12      | 0,14     | 0,03-0,59   |
| Heildarúthreinsun (ml/(klst.*kg))    | 12      | 6,16     | 3,06-9,32   | 12     | 3,74     | 2,61-4,78   | 12     | 3,20     | 2,32-4,77   | 11      | 1,28     | 0,62-2,47   |
| V <sub>ss</sub> (ml/kg)              | 8       | 68,3     | 44,7-158,0  | 12     | 74,0     | 64,5-128,4  | 12     | 71,0     | 47,5-93,7   | 10      | 47,5     | 24,8-72,9   |

AUC = svæðið undir ferlinum (area under the curve); C<sub>max</sub> = hámarksþéttni í plasma; C<sub>min</sub> = lágmarksþéttni í plasma; a.e. = alþjóðlegar einingar; MRT = meðaldvalartími (mean residence time); N = fjöldi þátttakenda; t<sub>max</sub> = tími að hámarksþéttni; V<sub>ss</sub> = dreifingarrúmmál við jafnvægi; VWF:Ag = von Willebrand þáttur: Antigen; VWF:CB = von Willebrand þáttur: kollagen binding; VWF:RCo = von Willebrand Factor: ristocetin hjálparþáttur (Ristocetin Cofactor), FVIII:C = storkuþáttur VIII:Coagulant.

Hlutfall VWF fjölliða með mikinn mólþunga í Voncento, borið saman við venjulegt mannplasma, er að meðaltali 86%.

### Dreyrasýki A

Lyfjahvörf Voncento hafa verið metin hjá sjúklingum með dreyrasýki A án blæðinga.

Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá 16 sjúklingum  $\geq 12$  ára með dreyrasýki A sáust eftirtaldar lyfjahvarfabreytur fyrir FVIII:C:

|                                      | FVIII:C |          |             |
|--------------------------------------|---------|----------|-------------|
| breyta                               | N       | miðgildi | bil         |
| Heimtur í plasma (a.e./ml)/(a.e./kg) | 16      | 0,021    | 0,011-0,032 |
| Helmingunartími (klst.)              | 16      | 13,74    | 8,78-18,51  |
| AUC <sub>0-48</sub> (klst.*a.e./ml)  | 16      | 13,09    | 7,04-21,79  |
| MRT (klst.)                          | 16      | 16,62    | 11,29-26,31 |
| C <sub>max</sub> (a.e./ml)           | 16      | 1,07     | 0,57-1,57   |
| T <sub>max</sub> (klst.)             | 16      | 0,50     | 0,42-4,03   |
| C <sub>min</sub> (a.e./ml)           | 16      | 006      | 0,02-0,11   |
| Heildarúthreinsun (ml/(klst.*kg)     | 16      | 3,82     | 2,30-7,11   |
| V <sub>ss</sub> (ml/kg)              | 16      | 61,2     | 35,1-113,1  |

AUC = svæðið undir ferlinum (area under the curve); C<sub>max</sub> = hámarkspéttni í plasma; C<sub>min</sub> = lágmarkspéttni í plasma; a.e. = alþjóðlegar einingar; MRT = meðalvalartími (mean residence time); N = fjöldi þátttakenda; t<sub>max</sub> = tími að hámarkspéttni; V<sub>ss</sub> = dreifingarrúmmál við jafnvægi; FVIII:C = storkuþáttur VIII

## Börn

### *von Willebrand sjúkdómur*

Gögn um lyfjahvörf sjúklinga með von Willebrand sjúkdóminn eru mjög svipuð þeim sem sjást hjá fullorðnum.

Lyfjahvörf staks skammts af 80 a.e. VWF:RCo/kg líkamsþyngdar voru metin hjá börnum yngri en 12 ára með alvarlegan VWD (sjá töflu fyrir neðan). Eftir innrennsli náðist strax hámarkspéttni (peak concentration) VWF vísa (markers) (VWF:RCo, VWF:Ag, og VWF:CB) og FVIII:C, með miðgildi IR 0,012-0,016 (a.e./mL)/(a.e./kg) fyrir VWF vísa og 0,018-0,020 (a.e./mL)/(a.e./kg) fyrir FVIII:C. Miðgildi brotnáms t<sub>1/2</sub> VWF vísa var milli 10,00 og 13,48 klst. en FVIII:C var með lengri t<sub>1/2</sub> milli 11,40 og 19,54 klst. vegna jafnvægis áhrifa sem hugsanlega gefa til kynna nettó áhrif minnkandi gilda utanaðkomandi (exogenous) FVIII, sameinað auknum innri (endogenous) FVIII gildum. Lyfjavarfabreytur úr endurteknu mati á lyfjahvörfum voru svipuð upphaflegum lyfjahvörfum. Voncento útsetning ásamt dreifingu og brotthvarfi var sambærilegt hjá einstaklingum <6 ára og 6-12 ára.

Upphaflegar lyfjavarfabreytur VWF og FVIII:C, aðlagð að upphafsgildi hjá einstaklingum <6 (N=9) og 6-12 ára (N=5).

|                                      | VWF:RCo |                        |          |                        | VWF:Ag |                        |          |                        | VWF:CB |                        |          |                        | FVIII:C |                        |          |                        |
|--------------------------------------|---------|------------------------|----------|------------------------|--------|------------------------|----------|------------------------|--------|------------------------|----------|------------------------|---------|------------------------|----------|------------------------|
| breyta                               | N       | miðgildi (bil)         | N        | miðgildi (bil)         | N      | miðgildi (bil)         | N        | miðgildi (bil)         | N      | miðgildi (bil)         | N        | miðgildi (bil)         | N       | miðgildi (bil)         | N        | miðgildi (bil)         |
|                                      | <6 ára  |                        | 6-12 ára |                        | <6 ára |                        | 6-12 ára |                        | <6 ára |                        | 6-12 ára |                        | <6 ára  |                        | 6-12 ára |                        |
| Heimtur í plasma (a.e./ml)/(a.e./kg) | 9       | 0,012<br>(0,009-0,017) | 5        | 0,016<br>(0,009-0,017) | 9      | 0,014<br>(0,007-0,016) | 5        | 0,015<br>(0,014-0,022) | 9      | 0,014<br>(0,009-0,017) | 5        | 0,014<br>(0,010-0,016) | 8       | 0,018<br>(0,012-0,048) | 5        | 0,020<br>(0,008-0,026) |
| Helmingunartími (klst.)              | 5       | 13,48<br>(4,13-22,44)  | 3        | 11,20<br>(8,55-11,59)  | 8      | 11,15<br>(7,72-22,36)  | 5        | 11,00<br>(8,61-12,14)  | 8      | 10,53<br>(6,08-15,44)  | 5        | 10,00<br>(7,20-12,11)  | 4       | 19,54<br>(17,96-20,70) | 3        | 11,40<br>(7,05-32,61)  |
| AUC <sub>0-72</sub> (klst.*a.e./ml)  | 9       | 7,40<br>(4,26-17,71)   | 5        | 10,44<br>(3,11-15,85)  | 9      | 19,41<br>(11,71-34,55) | 5        | 21,75<br>(18,72-27,77) | 9      | 15,49<br>(11,10-25,30) | 5        | 16,46<br>(12,84-19,63) | 8       | 15,45<br>(8,25-32,36)  | 5        | 19,81<br>(1,47-34,82)  |
| MRT (klst.)                          | 5       | 16,68<br>(4,36-32,74)  | 3        | 12,99<br>(8,48-13,03)  | 8      | 13,31<br>(9,03-31,68)  | 5        | 13,26<br>(11,06-15,72) | 8      | 12,87<br>(7,17-20,96)  | 5        | 11,70<br>(9,19-15,22)  | 4       | 25,78<br>(23,87-28,42) | 3        | 15,92<br>(6,63-44,40)  |
| C <sub>max</sub> (a.e./ml)           | 9       | 1,06<br>(0,69-1,35)    | 5        | 1,30<br>(0,71-1,34)    | 9      | 1,66<br>(1,22-1,92)    | 5        | 1,79<br>(1,44-2,50)    | 9      | 1,44<br>(1,13-1,93)    | 5        | 1,28<br>(1,23-1,83)    | 8       | 0,71<br>(0,46-1,46)    | 5        | 0,57<br>(0,33-0,96)    |
| T <sub>max</sub> (klst.)             | 9       | 0,55<br>(0,50-0,62)    | 5        | 0,58<br>(0,50-0,60)    | 9      | 0,55<br>(0,50-0,62)    | 5        | 0,58<br>(0,50-0,60)    | 9      | 0,55<br>(0,50-0,62)    | 5        | 0,58<br>(0,50-0,60)    | 8       | 0,58<br>(0,50-22,52)   | 5        | 0,58<br>(0,50-0,60)    |

|                                      |   |                           |   |                         |   |                          |   |                         |   |                          |   |                         |   |                         |   |                          |
|--------------------------------------|---|---------------------------|---|-------------------------|---|--------------------------|---|-------------------------|---|--------------------------|---|-------------------------|---|-------------------------|---|--------------------------|
| Heildarúthreinsun<br>(ml/(klst.*kg)) | 5 | 7,30<br>(2,82-<br>17,32)  | 3 | 7,22<br>(6,14-<br>8,62) | 8 | 5,63<br>(2,24-<br>13,13) | 5 | 4,93<br>(4,48-<br>5,10) | 8 | 7,03<br>(3,66-<br>11,74) | 5 | 6,22<br>(5,25-<br>7,14) | 4 | 2,46<br>(1,29-<br>3,87) | 3 | 4,81<br>(0,96-<br>26,07) |
| V <sub>ss</sub><br>(ml/kg)           | 5 | 112,1<br>(52,3-<br>135,3) | 3 | 80,1<br>(73,1-<br>93,8) | 8 | 76,8<br>(70,3-<br>133,5) | 5 | 67,5<br>(54,6-<br>70,4) | 8 | 84,4<br>(67,1-<br>113,8) | 5 | 79,7<br>(54,7-<br>95,9) | 4 | 67,5<br>(33,1-<br>92,5) | 3 | 76,6<br>(42,6-<br>172,9) |

AUC = svæðið undir ferlinum (area under the curve); C<sub>max</sub> = hámarksþéttni í plasma; a.e. = alþjóðlegar einingar; MRT = meðaldvalartími (mean residence time); N = fjöldi þátttakenda; t<sub>max</sub> = tími að hámarksþéttni; V<sub>ss</sub> = dreifingarrúmmál við jafnvægi; VWF:Ag = von Willebrand þáttur: Antigen; VWF:CB = von Willebrand þáttur: kollagen binding; VWF:RCo = von Willebrand þáttur: ristocetin hjálparþáttur (Ristocetin Cofactor), FVIII:C = storkuþáttur VIII:Coagulant.

### Dreyrasýki A

Lyfjahvörf staks skammts af 50 a.e. FVIII/kg líkamspýngdar, voru metin hjá 31 börnum yngri en 12 ára með dreyrasýki A (sjá töflu fyrir neðan). Eftir innrennsli náðist strax hámarksþéttni (peak concentration) FVIII:C, með miðgildi IR u.þ.b. 0,016 (a.e./ml)/(a.e./kg) fyrir FVIII:C. Miðgildi brotnáms t<sub>1/2</sub> fyrir FVIII:C var u.þ.b. 10 klst. Lyfjahvarfabreytur úr endurteknu mati á lyfjahvörfum voru svipuð upphaflegum lyfjahvörfum. Voncento útsetning ásamt dreifingu og brotthvarfi var sambærilegt hjá börnum <6 ára og 6-12 ára.

Upphaflegar lyfjahvarfabreytur fyrir FVIII:C lagaðar að upphafsgildi hjá einstaklingum <6 (N=15) og 6-12 ára gömlum (N=16)

| breyta                               | FVIII:C |          |             |          |          |             |
|--------------------------------------|---------|----------|-------------|----------|----------|-------------|
|                                      | N       | miðgildi | bil         | N        | miðgildi | bil         |
|                                      | <6 ára  |          |             | 6-12 ára |          |             |
| Heimtur í plasma (a.e./ml)/(a.e./kg) | 15      | 0,015    | 0,009-0,019 | 16       | 0,016    | 0,010-0,026 |
| Helmingunartími (klst.)              | 15      | 9,62     | 7,75-18,20  | 16       | 10,00    | 8,89-12,50  |
| AUC <sub>0-48</sub> (klst.*a.e./ml)  | 15      | 8,23     | 3,96-11,04  | 16       | 9,90     | 6,17-17,62  |
| MRT (klst.)                          | 15      | 13,51    | 7,95-17,38  | 16       | 13,89    | 12,11-17,07 |
| C <sub>max</sub> (a.e./ml)           | 15      | 0,75     | 0,46-0,94   | 16       | 0,84     | 0,51-1,21   |
| T <sub>max</sub> (klst.)             | 15      | 0,58     | 0,53-0,58   | 16       | 0,58     | 0,50-1,00   |
| Heildarúthreinsun (ml/(klst.*kg))    | 15      | 6,22     | 4,22-11,34  | 16       | 4,88     | 2,54-7,74   |
| V <sub>ss</sub> (ml/kg)              | 15      | 75,3     | 63,8-197,2  | 16       | 71,9     | 42,1-109,3  |

AUC = svæðið undir ferlinum (area under the curve); C<sub>max</sub> = hámarksþéttni í plasma; C<sub>min</sub> = lágmarksþéttni í plasma; a.e. = alþjóðlegar einingar; MRT = meðaldvalartími (mean residence time); N = fjöldi þátttakenda; t<sub>max</sub> = tími að hámarksþéttni; V<sub>ss</sub> = dreifingarrúmmál við jafnvægi; FVIII:C = þáttur VIII: Coagulant

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Voncento inniheldur virku efnin FVIII og VWF, sem unnin eru úr manna plasma og hegða sér eins og eigin þættir í plasma. Ekki er unnt að gera forklínískar rannsóknir á endurteknum skömmtum (langvinn eituráhrif, krabbameinsvaldandi áhrif og stökkbreytandi áhrif) með skynsamlegum hætti í hefðbundnum dýralíkönunum vegna myndunar mótefna eftir gjöf framandi mannapróteina.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Duft

Kalsíum klóríð  
Manna albúmín  
Natríum klóríð  
Natríum sítrat  
Súkrósi  
Trómetamól

Leysir:

Vatn fyrir stungulyf

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þynningarlausnir eða leysa en þau sem nefnd eru í kafla 6.1, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

## 6.3 Geymslupól

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika í 8 klukkustundir við herbergishita (lægri en 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki gert eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Má ekki frjósa. Geymið hettuglós í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð fláts og innihald

Voncento 250 a.e. FVIII / 600 a.e. VWF stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

Duft (250 a.e./600 a.e.) í hettuglasi (úr gleri af tegund I), með tappa (gúmmí), loki (plast) og hettu (ál).  
5 ml af leysi í hettuglasi (úr gleri af tegund I), með tappa (gúmmí), loki (plast) og hettu (ál).

Ein pakkning inniheldur:

- 1 hettuglas með stofni
- 1 hettuglas með 5 ml af vatni fyrir stungulyf
- 1 síu/-flutningsbúnað 20/20

Innri askja inniheldur:

- 1 einnota 10 ml sprautu
- 1 búnað til æðaástungu
- 2 sprittklúta
- 1 ósæfðan plástur

Voncento 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

Duft (500 a.e./1200 a.e.) í hettuglasi (úr gleri af tegund I), með tappa (gúmmí), loki (plast) og hettu (ál).

10 ml af leysi í hettuglasi (úr gleri af tegund I), með tappa (gúmmí), loki (plast) og hettu (ál).

Ein pakkning inniheldur:

- 1 hettuglas með stofni
- 1 hettuglas með 10 ml af vatni fyrir stungulyf
- 1 síu/-flutningsbúnað 20/20

Innri askja inniheldur:

- 1 einnota 10 ml sprautu
- 1 búnað til æðaástungu
- 2 sprittklúta
- 1 ósæfðan plástur

Voncento 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

Duft (500 a.e./1200 a.e.) í hettuglasi (úr gleri af tegund I), með tappa (gúmmí), loki (plast) og hettu (ál).

5 ml af leysi í hettuglasi (úr gleri af tegund I), með tappa (gúmmí), loki (plast) og hettu (ál).

Ein pakkning inniheldur:

1 hettuglas með stofni

1 hettuglas með 5 ml af vatni fyrir stungulyf

1 síu/-flutningsbúnað 20/20

Innri askja inniheldur:

1 einnota 10 ml sprautu

1 búnað til æðaástungu

2 sprittklúta

1 ósæfðan plástur

Voncento 1000 a.e. FVIII / 2400 a.e. VWF stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

Duft (1000 a.e./2400 a.e.) í hettuglasi (úr gleri af tegund I), með tappa (gúmmí), loki (plast) og hettu (ál).

10 ml af leysi í hettuglasi (úr gleri af tegund I), með tappa (gúmmí), loki (plast) og hettu (ál).

Ein pakkning inniheldur:

1 hettuglas með stofni

1 hettuglas með 10 ml af vatni fyrir stungulyf

1 síu/-flutningsbúnað 20/20

Innri askja inniheldur:

1 einnota 10 ml sprautu

1 búnað til æðaástungu

2 sprittklúta

1 ósæfðan plástur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

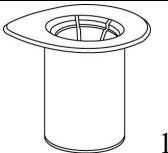
### Almennar leiðbeiningar

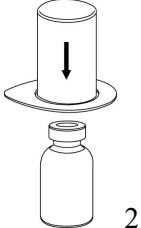
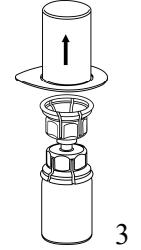
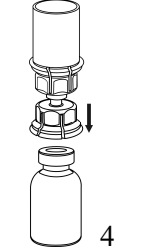
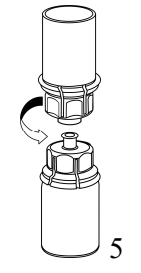
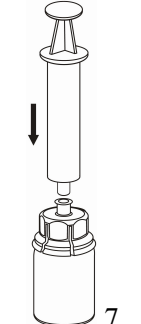
Lausnin á að vera tær eða lítillega ópallýsandi (opalescent). Eftir að lausnin hefur verið síuð/dregin upp (sjá hér að neðan) á að skoða hana með tilliti til agna og aflitunar áður en hún er gefin. Ekki má nota skýjaðar lausnir eða lausnir sem innihalda flygsur eða agnir.

Blanda á lausnina og draga hana upp að viðhafðri smitgát.

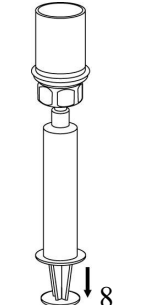
### Blöndun

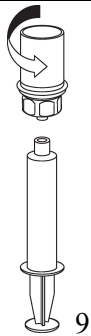
Látið leysinn ná herbergishita. Gangið úr skugga um að smellulok séu fjarlægð af hettuglösum með stofni og leysi og að strokið sé af töppum með sótthreinsandi lausn og þeir látnir þorna áður en Mix2Vial pakkningin er opnuð.

|                                                                                     |                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 1. Opnið pakkninguna með Mix2Vial búnaðinum með því að fletta lokinu af. Ekki taka Mix2Vial búnaðinn úr þynnupakkningunni! |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>2. Setjið hettuglasið með leysinum á sléttan og hreinan flöt og haldið því fast. Takið Mix2Vial búnaðinn ásamt þynnupakkningunni og þrýstið oddinum á bláa endanum beint niður í gegnum tappa hettuglassins með leysinum.</p>                                                                                                                                                                      |
|    | <p>3. Fjarlægjið þynnupakkninguna varlega af Mix2Vial búnaðinum með því að halda um kragann og toga lóðrétt upp. Gangið úr skugga um að fjarlægja aðeins þynnupakkninguna en ekki Mix2Vial búnaðinn.</p>                                                                                                                                                                                              |
|    | <p>4. Setjið hettuglasið með lyfinu á sléttan og harðan flöt. Snúið hettuglasinu með áföstum Mix2Vial búnaðinum og þrýstið oddinum á gegnsæja endanum beint niður í gegnum tappa hettuglassins með lyfinu. Leysirinn rennur sjálfkrafa niður í hettuglasið með lyfinu.</p>                                                                                                                            |
|   | <p>5. Takið með annarri hönd um þann hluta Mix2Vial búnaðarins sem tengist hettuglasinu með lyfinu og með hinni um þann hluta Mix2Vial búnaðarins sem tengist hettuglasinu undan leysinum og skrúfið búnaðinn varlega í sundur rangsælis í tvo hluta til að forðast óhóflega froðumyndun þegar lyfið er leyst upp. Fargið hettuglasinu undan leysinum með áföstum bláa hluta Mix2Vial búnaðarins.</p> |
|  | <p>6. Sveiflið hettuglasinu með lyfinu varlega í hringi með gegnsæja hluta Mix2Vial búnaðarins áföstum þar til lyfið er að fullu leyst upp. Hristið ekki.</p>                                                                                                                                                                                                                                         |
|  | <p>7. Dragið loft upp í tóma, dauðhreinsaða sprautu. Tengjið sprautuna við Luer tengið á Mix2Vial búnaðinum með því að skrúfa réttisælis meðan hettuglasið stendur upprétt. Dælið loftinu úr sprautunni inn í hettuglasið með lyfinu.</p>                                                                                                                                                             |

#### Lyfið dregið upp og gefið

|                                                                                     |                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>8. Haldið stimpli sprautunnar inni meðan öllu er snúið á hvolf og dragið síðan lausnina upp í sprautuna með því að draga stimpilinn hægt út.</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>9. Haldið þétt um bol sprautunnar þegar lokið er við að draga lausnina upp í sprautuna (stimpill sprautunnar á að vísa niður) og losið gegnsæja hluta Mix2Vial búnaðarins frá sprautunni með því að skrúfa rangsælis.</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Aðeins á að nota meðfylgjandi lyfjagjafarbúnað til inndælingar Voncento, þar sem meðferð getur brugðist vegna þess að FVIII loði við innri fleti ýmiss konar inndælingar- og innrennslisbúnaðar.

Ef þörf er fyrir mikið rúmmál af Voncento er hugsanlegt að slá saman innihaldi fleiri hettuglasa með Voncento í innrennslisbúnaði sem fenginn er eftir öðrum leiðum (t.d. innrennslisdælu til lyfjagjafar í æð). Ekki á þó að þynna upphaflegu blönduðu Voncento-lausnina frekar í slíkum tilfellum.

Gefið lausnina hægt í æð (sjá kafla 4.2) og gætið þess að blóð komist ekki í sprautuna með lyfinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12 ágúst 2013  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. apríl 2018

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

CSL Behring AG  
Wankdorfstrasse 10  
3014 Bern  
Sviss

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

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

### **• Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan sex mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 250 a.e./600 a.e.

### 1. HEITI LYFS

Voncento 250 a.e. FVIII / 600 a.e. VWF (5 ml leysir) stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn manna storkupáttur VIII/manna von Willebrand þáttur

### 2. VIRK(T) EFNI

Manna storkupáttur VIII 250 a.e.  
Manna von Willebrand þáttur 600 a.e.

### 3. HJÁLPAREFNI

Önnur innihaldsefni: kalsíumklóríð, manna albúmin, natríumklóríð, natríum sítrat, súkrósi, trómetamól. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni

1 hettuglas með 5 ml af vatni fyrir stungulyf

1 síu/-flutningsbúnað 20/20

Innri askja inniheldur:

1 einnota 10 ml sprautu

1 búnað til æðaástungu

2 sprittklúta

1 ósæfðan plástur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MED ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.  
Geymið hettuglösinn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

CSL Behring GmbH  
35041 Marburg  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/857/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Voncento 250 IU / 600 IU

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Miði á hettuglas með stungulyfs-/innrennslisstofni 250 a.e./600 a.e.**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Voncento 250 a.e. FVIII / 600 a.e. VWF stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn  
Til notkunar í bláæð.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

storkupáttur VIII 250 a.e.  
von Willebrand þáttur 600 a.e.

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Miði á hettuglas með leysi 5 ml**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Vatn fyrir stungulyf

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**5 ml**

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 500 a.e./1200 a.e.

### 1. HEITI LYFS

Voncento 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF (10 ml leysir) stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn manna storkupáttur VIII/manna von Willebrand þáttur

### 2. VIRK(T) EFNI

Manna storkupáttur VIII 500 a.e.  
Manna von Willebrand þáttur 1200 a.e.

### 3. HJÁLPAREFNI

Önnur innihaldsefni: kalsíumklóríð, manna albúmin, natríumklóríð, natríum sítrat, súkrósi, trómetamól. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni

1 hettuglas með 10 ml af vatni fyrir stungulyf

1 síu/-flutningsbúnað 20/20

Innri askja inniheldur:

1 einnota 10 ml sprautu

1 búnað til æðaástungu

2 sprittklúta

1 ósæfðan plástur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.  
Geymið hettuglösin í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

CSL Behring GmbH  
35041 Marburg  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/857/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Voncento 500 IU / 1200 IU

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Hettuglas með stungulyfs-/innrennslisstofni 500 a.e./1200 a.e.**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Voncento 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn  
Til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

storkupáttur VIII 500 a.e.  
von Willebrand þáttur 1200 a.e.

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Miði á hettuglas með leysi 10 ml**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Vatn fyrir stungulyf

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**10 ml**

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 500 a.e./1200 a.e.

### 1. HEITI LYFS

Voncento 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF (5 ml leysir) stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn manna storkupáttur VIII/manna von Willebrand þáttur

### 2. VIRK(T) EFNI

Manna storkupáttur VIII 500 a.e.  
Manna von Willebrand þáttur 1200 a.e.

### 3. HJÁLPAREFNI

Önnur innihaldsefni: kalsíumklóríð, manna albúmin, natríumklóríð, natríum sítrat, súkrósi, trómetamól. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni

1 hettuglas með 5 ml af vatni fyrir stungulyf

1 síu/-flutningsbúnað 20/20

Innri askja inniheldur:

1 einnota 10 ml sprautu

1 búnað til æðaástungu

2 sprittklúta

1 ósæfðan plástur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.  
Geymið hettuglösin í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

CSL Behring GmbH  
35041 Marburg  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/857/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Voncento 500 IU / 1200 IU

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Hettuglas með stungulyfs-/innrennslisstofni 500 a.e./1200 a.e.**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Voncento 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn  
Til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

storkupáttur VIII 500 a.e.  
von Willebrand þáttur 1200 a.e.

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Miði á hettuglas með leysi 5 ml**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Vatn fyrir stungulyf

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**5 ml**

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 1000 a.e./2400 a.e.

### 1. HEITI LYFS

Voncento 1000 a.e. FVIII / 2400 a.e. VWF (10 ml leysir) stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn manna storkupáttur VIII/manna von Willebrand þáttur

### 2. VIRK(T) EFNI

Manna storkupáttur VIII 1000 a.e.  
Manna von Willebrand þáttur 2400 a.e.

### 3. HJÁLPAEFNI

Önnur innihaldsefni: kalsíumklóríð, manna albúmin, natríumklóríð, natríum sítrat, súkrósi, trómetamól. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn

- 1 hettuglas með stungulyfsstofni
- 1 hettuglas með 10 ml af vatni fyrir stungulyf
- 1 síu/-flutningsbúnað 20/20
- Innri askja inniheldur:
- 1 einnota 10 ml sprautu
- 1 búnað til æðaástungu
- 2 sprittklúta
- 1 ósæfðan plástur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.  
Geymið hettuglösin í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

CSL Behring GmbH  
35041 Marburg  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/857/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Voncento 1000 IU / 2400 IU

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Hettuglas með stungulyfs-/innrennslisstofni 1000 a.e./2400 a.e.**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Voncento 1000 a.e. FVIII / 2400 a.e. VWF stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn  
Til notkunar í bláæð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

storkupáttur VIII 1000 a.e.  
von Willebrand þáttur 2400 a.e.

**6. ANNÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Miði á hettuglas með leysi 10 ml**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Vatn fyrir stungulyf

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**10 ml**

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

Askja með búnaði til lyfjagjafar - Innri askja

**1. HEITI LYFS**

Búnaður til lyfjagjafar

**2. VIRK(T) EFNI**

- á ekki við

**3. HJÁLPAEFNI**

- á ekki við

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

- á ekki við

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

- á ekki við

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

- á ekki við

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

- á ekki við

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

- á ekki við

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

- á ekki við

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

- á ekki við

|                               |
|-------------------------------|
| <b>12. MARKAÐSLEYFISNÚMER</b> |
|-------------------------------|

- á ekki við

|                      |
|----------------------|
| <b>13. LOTUNÚMER</b> |
|----------------------|

Lot

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN</b> |
|-------------------------------|

- á ekki við

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR</b> |
|----------------------------------|

- á ekki við

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI</b> |
|-----------------------------------------|

- á ekki við

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Voncento 250 a.e. FVIII / 600 a.e. VWF (5 ml leysir) stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn**

**Voncento 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF (10 ml leysir) stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn**

**Voncento 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF (5 ml leysir) stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn**

**Voncento 1000 a.e. FVIII / 2400 a.e. VWF (10 ml leysir) stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn**

manna storkupáttur VIII  
manna von Willebrand þáttur,

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Voncento og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Voncento
3. Hvernig nota á Voncento
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Voncento
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Voncento og við hverju það er notað**

Lyfið er búið til úr blóðvökva manna og inniheldur virk efni sem nefnast manna storkupáttur VIII (FVIII) og manna von Willebrand þáttur (VWF).

Voncento er notað til að fyrirbyggja eða stöðva blæðingar af völdum skorts á VWF í von Willebrand sjúkdómi (VWD) eða skorts á FVIII í dreyrasyki A hjá sjúklingum á öllum aldri. Voncento er aðeins notað ef meðferð með öðru lyfi, desmópressíni, dugar ekki ein sér eða ef ekki er hægt að beita henni.

VWF og FVIII taka þátt í blóðstorknun. Skortur á öðrum hvorum þættinum veldur því að blóð storknar hægar en það ætti að gera, sem leiðir til aukinnar blæðingatilhneigingar. Með því að bæta upp skort á VWF og FVIII með Voncento er ráðin tímabundin bót á blóðstorkunarferlinu.

Þar sem Voncento inniheldur bæði storkupátt VIII og VWF er áriðandi að vita hvor þátturinn er mikilvægari fyrir þig. Ef þú ert með dreyrasyki A mun lækinn ávísa fyrir þig Voncento með tilgreindum einingafjölda af storkupætti VIII. Ef þú ert með VWD mun lækinn ávísa fyrir þig Voncento með tilgreindum einingafjölda af VWF.

## 2. Áður en byrjað er að nota Voncento

### Ekki má nota Voncento:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir manna VWF eða manna FVIII eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

#### Rekjanleiki

Eindregið er ráðlagt að í hvert sinn sem Voncento er gefið, sé dagsetning gjafar, lotunúmer lyfsins og gefið rúmmál skráð í meðferðardagbók.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Voncento er notað.

- Hugsanlegt er að ofnæmisviðbrögð komi fram. **Ef vart verður við ofnæmiseinkenni á að hætta notkun lyfsins tafarlaust og hafa samband við lækni.** Læknirinn ætti að upplýsa þig um **fyrstu einkenni ofnæmisviðbragða.** Meðal þeirra eru ofsakláði, almenn útbrot, þyngsli fyrir brjósti, hvæsandi öndunarhljóð, blóðþrýstingsfall og bráðaofnæmi (alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda miklum öndunarerfiðleikum eða sundli).
- **Myndun hemla** (mótefna) er þekktur fylgikvilli sem getur komið fram við meðferð með öllum lyfjum sem innihalda storkubátt VIII. Þessi mótefni, sérstaklega í miklu magni, verða til þess að meðferðin virkar ekki nægilega vel og fylgst verður náið með þér eða barninu þínu með tilliti til myndunar þessara mótefna. Ef ekki hefur náðst stjórn á blæðingum hjá þér eða barninu með Voncento, skaltu tafarlaust láta lækinn vita.
- Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita, ef þú ert með hjartasjúkdóm eða ert í áhættuhópi fyrir hjarta- og æðasjúkdóma.
- Ef nota þarf miðlægan bláæðalegg (CVAD) við lyfjagjöf Voncento, þarf læknirinn að íhuga hættu á fylgikvillum í tengslum við miðlægan bláæðalegg, svo sem staðbundnum sýkingum, bakteríum í blóði (bakteríudreyra) og myndun blóðtappa í æð (segamyndun) þar sem hollegnum er komið fyrir.
- von Willebrand sjúkdómur  
Ef þú ert með þekkta áhættuþætti fyrir blóðtappa á að fylgjast með þér með tilliti til fyrstu einkenna þeirra. Læknirinn á að veita þér fyrirbyggjandi meðferð gegn blóðtappa.

### Veiruöryggi

Þegar lyf eru unnin úr blóði eða blóðvökva manna eru viðhafðar tiltekna ráðstafanir til að koma í veg fyrir að sýkingar berist í sjúklinga sem nota þau. Meðal þeirra eru:

- vandlegt val á blóðgjöfum og blóðvökvagjöfum til að tryggja útilokun þeirra sem borið gætu sýkingar,
- skimun á einstökum blóðgjöfum og blóðvökvasöfnum með tilliti til ummerkja um veirur/sýkingar,
- notkun þrepa í meðhöndlun blóðs eða blóðvökva sem geta fjarlægt veirur eða gert þær óvirkar.

Þrátt fyrir þetta er ekki hægt að útiloka algjörlega möguleikann á að sýkingar berist milli manna þegar lyf sem unnin eru úr blóði eða blóðvökva manna eru gefin. Þetta á einnig við um óþekktar eða nýjar veirur og aðra sýkingarvalda.

Þessar ráðstafanir eru taldar bera árangur gagnvart svokölluðum „hjúpuðum“ veirum svo sem alnæmisveiru (HIV), lifrabólgu B og C og gegn „hjúplausu“ lifrabólgu A veirunni.

Vera má að takmarkað gagn sé af þeim hvað varðar hjúplausar veirur á borð parvóveiru B19.

Sýking með parvóveiru B19 getur verið hættuleg

- fyrir þungaðar konur (þar sem hætta er á fóstursýkingu) og

- fyrir einstaklinga með veiklað ónæmiskerfi eða aukna myndun rauðra blóðkorna vegna tiltekinna blóðleysiskvilla (t.d. sigðfrumublóðleysis eða rauðalosblóðleysis).

Læknirinn gæti ráðlagt þér að íhuga bólusetningu gegn lifrabólgu A og B ef þú færð reglulega/endurtekið lyf sem unnin eru úr blóðvökva manna, svo sem Voncento.

### **Börn og unglingar**

Varnaðarorð og varúðarreglur sem taldar eru upp eiga við um börn og unglunga.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Voncento**

- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Meðganga og brjóstagjöf**

- Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.
- Meðan á meðgöngu eða brjóstagjöf stendur skal einungis nota Voncento ef brýn þörf er á.

### **Akstur og notkun véla**

Voncento hefur ekki áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla.

### **Voncento inniheldur natríum**

Lyf með 250 a.e. FVIII / 600 a.e. VWF (5 ml af leysi) og 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF (5 ml af leysi) innihalda allt að 14,75 mg af natríum í hverju hettuglasi (aðalinnihaldsefni í matarsalti). Það jafngildir 0,74% af ráðlögðum hámarksdagskammti af natríum fyrir fullorðinn einstakling.

Lyf með 500 a.e. FVIII / 1200 a.e. VWF (10 ml af leysi) og 1000 a.e. FVIII / 2400 a.e. VWF (10 ml af leysi) innihalda allt að 29,50 mg af natríum í hverju hettuglasi (aðalinnihaldsefni í matarsalti). Það jafngildir 1,48% af ráðlögðum hámarksdagskammti af natríum fyrir fullorðinn einstakling.

## **3. Hvernig nota á Voncento**

Meðferð þín á að vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð við blóðstorkukvillum.

Ef læknirinn telur að þú sért fær um að gefa þér Voncento sjálf/sjálfur mun hann láta þig fá nauðsynlegar leiðbeiningar. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

### **Skammtar**

Nauðsynlegt magn af VWF og FVIII og lengd meðferðar ráðast af:

- alvarleika sjúkdómsins
- staðsetningu og umfangi blæðingar
- klínísku ástandi þínu
- líkamsþyngd þinni.

(sjá einnig kaflann *“Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki”*).

Ef þér hefur verið ávísað Voncento til notkunar heima mun læknirinn ganga úr skugga um að þér sé sýnt hvernig á að sprauta því inn og hve mikið eigi að nota.

Fylgdu leiðbeiningum frá lækni þínum.

### **Notkun handa börnum og unglingum**

Skammtar hjá börnum og unglingum < 18 ára eru byggðir á líkamsþyngd og því að jafnaði reiknaðir út eins og hjá fullorðnum. Í ákveðnum tilvikum, sérstaklega hjá yngri sjúklingum, gæti hærri skammta verið þörf.

### Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Fimm tilvik ofskömmtunar hafa verið tilkynnt úr klínískum rannsóknum. Engar aukaverkanir tengdust þessum tilvikum. Ekki er hægt að útiloka hættu á blóðtappa ef um mjög háa skammta er að ræða, einkum hjá sjúklingum með VWD.

### Ef gleymist að nota Voncento

- Taktu næsta skammt tafarlaust og haltu síðan áfram að nota lyfið reglulega samkvæmt leiðbeiningum læknisins.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

### Ef hætt er að nota Voncento

Ekki hætta að nota Voncento nema ræða fyrst við lækni þinn.

## **Blöndun og lyfjagjöf**

### Almennar leiðbeiningar

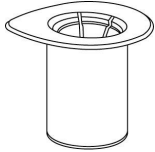
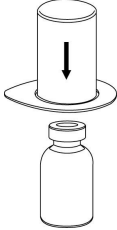
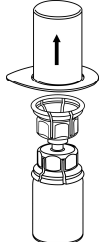
- Blanda á lausnina með leysinum og draga hana upp úr hettuglasinu að viðhafðri smitgát.
- Ekki má blanda Voncento við önnur lyf, þynningarlausnir eða leysa en talið er upp í kafla 6.
- Lausnin á að vera tær eða lítilllega ópallýsandi, þ.e. glampað gæti á hana þegar henni er haldið upp að ljósi, en hún má ekki innihalda sýnilegar agnir (opalescent). Eftir að lausnin hefur verið síuð/dregin upp (sjá hér að neðan) á að skoða hana áður en hún er notuð. Ekki má nota skýjaðar lausnir eða lausnir sem innihalda flygsur eða agnir.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur og samkvæmt fyrirmælum læknisins.

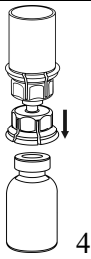
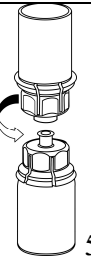
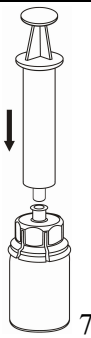
### Blöndun

Leyfið Voncento þurrefninu og leysinum að ná herbergishita eða líkamshita án þess að opna hettuglösinn. Hægt er að gera það með því að láta hettuglösinn standa við herbergishita í u.þ.b. klukkustund eða halda þeim í höndunum í nokkrar mínútur.

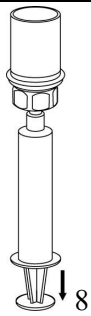
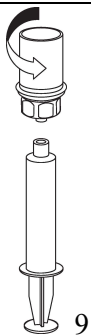
EKKI setja hettuglösinn í beinan hita. Ekki má hita hettuglösinn yfir líkamshita (37°C).

Fjarlægið smellulokinn varlega af hettuglösunum og strjúkið af töppunum með sprittklút. Látið tappana þorna áður en Mix2Vial pakkningin (sem inniheldur síubúnaðinn) er opnuð og fylgið síðan leiðbeiningunum hér að neðan.

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 1. Opnið pakkninguna með Mix2Vial búnaðinum með því að fletta lokinu af. <b>Ekki</b> taka Mix2Vial búnaðinn úr þynnupakkningunni!                                                                                         |
|  | 2. Setjið hettuglasið með leysinum á sléttan og hreinan flöt og haldið því fast. Takið Mix2Vial búnaðinn ásamt þynnupakkningunni og þrýstið oddinum á bláa endanum beint niður í gegnum tappa hettuglassins með leysinum. |
|  | 3. Fjarlægið þynnupakkninguna varlega af Mix2Vial búnaðinum með því að halda um kragann og toga <b>lóðrétt</b> upp. Gangið úr skugga um að fjarlægja aðeins þynnupakkninguna en ekki Mix2Vial búnaðinn.                   |

|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | <p>4. Setjið hettuglasið með lyfinu á sléttan og harðan flöt. Snúið hettuglasinu með áföstum Mix2Vial set búnaðinum á hvolf og þrýstið oddinum á gegnsæja endanum <b>beint niður</b> í gegnum tappa hettuglassins með lyfinu. Leysirinn rennur sjálfkrafa niður í hettuglasið með lyfinu.</p>                                                                                                                     |
|   | <p>5. Takið með annarri hönd um þann hluta Mix2Vial búnaðarins sem tengist hettuglasinu með lyfinu. Takið með hinn höndinni um þann hluta Mix2Vial búnaðarins sem tengist hettuglasinu undan leysinum og skrúfið búnaðinn varlega rangsælis í sundur í tvo hluta til að forðast óhóflega froðumyndun þegar lyfið er leyst upp. Fargið hettuglasinu undan leysinum með áföstum bláa hluta Mix2Vial búnaðarins.</p> |
|   | <p>6. Sveiflið hettuglasinu með lyfinu varlega í hringi með gegnsæja hluta Mix2Vial búnaðarins áföstum þar til lyfið er að fullu leyst upp. Hristið ekki.</p>                                                                                                                                                                                                                                                     |
|  | <p>7. Dragið loft upp í tóma, dauðhreinsaða sprautu. Tengjið sprautuna við Luer tengið á Mix2Vial búnaðinum með því að skrúfa réttsælis meðan hettuglasið stendur upprétt. Dælið loftinu úr sprautunni inn í hettuglasið með lyfinu.</p>                                                                                                                                                                          |

#### Lyfið dregið upp og gefið

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>8. Haldið stimpli sprautunnar inni meðan öllu er snúið á hvolf og dragið síðan lausnina upp í sprautuna með því að draga stimpilinn hægt út.</p>                                                                          |
|  | <p>9. Haldið þétt um bol sprautunnar þegar lokið er við að draga lausnina upp í sprautuna (stimpill sprautunnar á að vísa niður) og losið gegnsæja hluta Mix2Vial búnaðarins frá sprautunni með því að skrúfa rangsælis.</p> |

Notið búnaðinn til æðaástungu sem fylgir lyfinu til að koma nál fyrir í bláæð. Leyfið blóði að renna út í enda slöngunnar. Tengjið sprautuna við enda búnaðarins og læsið með því að snúa henni. Mælt er með því að nota einnota sprautur úr plasti, þar sem slípaðir glerfletir í glersprautum eiga það til að festast við gjöf svipaðra lausna. **Gefið lausnina hægt í æðina með inndælingu/innrennsli**

**(innrennslisraði á ekki að vera meiri en 6 ml á mínútu)** samkvæmt fyrirmælum læknisins. Gæta skal að því að blóð komist ekki í sprautuna með lyfinu.

Ef þörf er fyrir mikið rúmmál af Voncento er hugsanlegt að slá saman innihaldi fleiri hettuglasa með Voncento í innrennslibúnaði sem fenginn er eftir öðrum leiðum (t.d. innrennslisdælu fyrir lyf). Ekki á þó að þynna upphaflegu blönduðu Voncento-launsina frekar í slíkum tilfellum.

Fylgist með aukaverkunum sem gætu komið fram tafarlaust. Ef viðbrögð koma fram sem tengja má við gjöf Voncento á að hætta inndælingu/innrennsli (sjá einnig kafla 2).

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Hafðu tafarlaust samband við lækni ef:**

- **vart verður við einkennum ofnæmisviðbragða (sjá hér fyrir neðan)**  
Í sumum tilfellum leiða þau til alvarlegra ofnæmisviðbragða (bráðafnæmis), sem valda alvarlegum öndunarerfiðleikum, sundli eða losti. Meðal einkenna ofnæmisviðbragða geta verið: Þroti í andliti, tungu, munni eða hálsi, öndunar- og kyngingarörðugleikar, ofsakláði, hvæsandi öndunarhljóð, sviði og stingur á innrennslisstað, kuldahrollur, hitakóf, útbrot um allan líkamann, höfuðverkur, lækkaður blóðþrýstingur, eirðarleysi, hraðari hjartsláttur, þyngsli fyrir brjósti (bæði verkur og óþægindi fyrir brjósti), bakverkur, þreyta (sinnuleysi), ógleði, uppköst og náladofi.
- **vart verður við að lyfið verki ekki sem skyldi (blæðing hættir ekki).**  
Mjög algengt (hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum) er að mótefni (sjá kafla 2) myndist hjá börnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með lyfjum sem innihalda storkuþátt VIII, hins vegar er þetta sjaldgæft (hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum) hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með storkuþætti VIII (fleiri en 150 meðferðardagar). Ef þetta gerist, gæti lyfið þitt eða barnsins hætt að virka sem skyldi og þú eða barnið þitt gætuð fengið viðvarandi blæðingu.  
Þú gætir myndað hlutleysandi mótefni (hemil) gegn VWF og ef það gerist mun VWF ekki lengur hafa tilætluð áhrif.
- **vart verður við minnkað blóðflæði til útlima (t.d. kalda og föla útlimi) eða innvortis (t.d. slæmur brjóstverkur)**  
Hætta er á myndun blóðtappa, einkum hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti (sjá einnig kafla 2).

Eftirtaldar aukaverkanir eru *mjög algengar* (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur

Eftirtaldar aukaverkanir eru *algengar* (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hækkaður líkamshiti

Eftirtaldar aukaverkanir eru *sjaldgæfar* (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Bragðtruflanir
- Óeðlilegar niðurstöður lífrarprófa

**Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum**

Gert er ráð fyrir að aukaverkanir hjá börnum og unglingum séu eins og hjá fullorðnum.

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Voncento

- **Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.**
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni
- Geymið við lægri hita en 25°C.
- Má ekki frjósa.
- Voncento inniheldur engin rotvarnarefni, svo nota á blandað lyf tafarlaust.
- Ef blandað lyf er ekki gefið tafarlaust eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda.
- Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Voncento inniheldur

#### Virku innihaldsefnin eru:

250 a.e. af FVIII og 600 a.e. af VWF í hverju hettuglasi; eftir blöndun með 5 ml af vatni fyrir stungulyf er þéttni u.þ.b. 50 a.e./ml af FVIII og 120 a.e./ml af VWF.

500 a.e. af FVIII og 1200 a.e. af VWF í hverju hettuglasi; eftir blöndun með 10 ml af vatni fyrir stungulyf er þéttni u.þ.b. 50 a.e./ml af FVIII og 120 a.e./ml af VWF.

500 a.e. af FVIII og 1200 a.e. af VWF í hverju hettuglasi; eftir blöndun með 5 ml af vatni fyrir stungulyf er þéttni u.þ.b. 100 a.e./ml af FVIII og 240 a.e./ml af VWF.

1000 a.e. af FVIII og 2400 a.e. af VWF í hverju hettuglasi; eftir blöndun með 10 ml af vatni fyrir stungulyf er þéttni u.þ.b. 100 a.e./ml af FVIII og 240 a.e./ml af VWF.

Sjá frekari upplýsingar í kaflanum *“Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki”*.

#### Önnur innihaldsefni eru:

Kalsíum klóríð, manna albúmin, natríum klóríð, natríum sítrat, súkrósi, trómetamól.

Sjá kafla 2 „Voncento inniheldur natríum“.

*Leysir:* Vatn fyrir stungulyf

### Lýsing á útliti Voncento og pakkningastærðir

Voncento er hvítur stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn.

Blönduð lausn á að vera tær eða lítilllega ópallýsandi, þ.e. glampað gæti á hana þegar henni er haldið upp að ljósi, en hún má ekki innihalda sýnilegar agnir.

Innri umbúðir stofns og leysis eru hettuglös úr gleri með gúmmítappa, plastloki og hettu úr áli.

#### Umbúðir

Ein pakkning með 250 a.e./600 a.e. or 500 a.e./1200 a.e. inniheldur:

- 1 hettuglas með þurrefni
  - 1 hettuglas með 5 ml af vatni fyrir stungulyf
  - 1 síu/-flutningsbúnað 20/20
- Eina innri öskju, sem inniheldur:
- 1 einnota 10 ml sprautu
  - 1 búnað til æðaástungu
  - 2 sprittklúta
  - 1 ósæfðan plástur

Ein pakkning með 500 a.e./1200 a.e. eða 1000 a.e./2400 a.e. inniheldur:

- 1 hettuglas með stofni
  - 1 hettuglas með 10 ml af vatni fyrir stungulyf
  - 1 síu/-flutningsbúnað 20/20
- Eina innri öskju, sem inniheldur:
- 1 einnota 10 ml sprautu
  - 1 búnað til æðaástungu
  - 2 sprittklúta
  - 1 ósæfðan plástur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

CentralPharma Communications UAB  
Tel: +370 5 243 0444

#### **България**

МагнаФарм България ЕАД  
Тел: +359 2 810 3949

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

#### **Malta**

AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

#### **Deutschland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 6190 75 84810

#### **Nederland**

CSL Behring BV  
Tel: +31 85 111 96 00

#### **Eesti**

CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +3726015540

#### **Norge**

CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

**Ελλάδα**

CSL Behring EΠE  
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

**Ísland**

CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

**Italia**

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

**Κύπρος**

CSL Behring EΠE  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**

CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

**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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

---

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki****Skammtar****von Willebrand sjúkdómur**

Mikilvægt er að reikna skammtastærð út frá tilgreindum fjölda a.e. af VWF:RCo.  
Almennt eykur gjöf 1 a.e./kg af VWF:RCo virkni VWF:RCo í blóðrás um 0,02 a.e./ml (2%).

Virkni VWF:RCo sem nemur > 0.6 a.e./ml (60%) og virkni FVIII:C sem nemur > 0.4 a.e./ml (40%) ætti að nást.

#### Meðferð eftir þörfum (On-demand treatment)

Yfirleitt er ráðlagt að gefa 40 - 80 a.e./kg af VWF (VWF:RCo), sem samsvarar 20 - 40 a.e. af FVIII:C/kg líkamsþyngdar til að stemma blæðingar.

Nauðsynlegt getur verið að gefa 80 a.e./kg upphafsskammt af VWF:RCo, einkum hjá sjúklingum með VWD af tegund 3, þar sem stærri skammta getur þurft til að viðhalda viðunandi virkni en í öðrum tegundum VWD.

#### Fyrirbygging blæðinga við skurðaðgerðir:

Til að fyrirbyggja umfangsmiklar blæðingar við eða eftir skurðaðgerð á að hefja gjöf lyfsins 1 - 2 klukkustundum fyrir aðgerðina.

Gefa á viðeigandi skammt á 12 – 24 klukkustunda fresti. Skammtastærð og lengd meðferðar fara eftir klínísku ástandi sjúklingsins, eðli og umfangi blæðingar og virkni VWF:RCo og FVIII:C.

Þegar notað er VWF-lyf sem inniheldur FVIII þarf meðhöndlandi læknir að vera meðvitaður um að áframhaldandi meðferð getur valdið óæskilega mikilli hækkun á FVIII:C. Eftir 24 – 48 klukkustunda meðferð ætti að íhuga minni skammta og/eða lengri tíma milli skammta eða notkun lyfs sem inniheldur VWF en lítið magn FVIII, til að forðast óæskilega mikla hækkun á FVIII:C (sjá kafla 5.2).

#### Fyrirbyggjandi meðferð

Við langtíma fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum með VWD, ætti að íhuga skammt sem er 25 - 40 a.e. VWF:RCo /kg líkamsþyngdar 1 sinni til 3svar í viku. Hjá sjúklingum með blæðingar í meltingarvegi eða asatíðir gæti verið þörf á styttri skammtahléum eða hærri skömmtum. Skammturinn og lengd meðferðar er háð klínísku ástandi sjúklings ásamt VWF:RCo og FVIII:C plasma gildum.

#### Börn með VWD

Meðhöndlun blæðingar

Venjulega er 40 - 80 a.e./kg af von Willebrand þætti (VWF:RCo) samsvarandi 20 - 40 a.e. FVIII:C/kg líkamsþyngdar ráðlagt hjá börnum til að meðhöndla blæðingu.

Fyrirbyggjandi meðferð

Sjúklingar á aldrinum 12 til 18 ára: Skammtar eru byggðir á sömu leiðbeiningum eins og fyrir fullorðna.

Sjúklingar <12 ára: Byggt á niðurstöðum klínískra rannsókna þar sem sýnt var fram á að börn undir 12 ára hefðu minni útsetningu fyrir VWF, ætti að íhuga fyrirbyggjandi skammt á bilinu 40 – 80 a.e. VWF:RCo/kg líkamsþyngdar 1 sinni til 3svar í viku.

Skammturinn og lengd meðferðar er háð klínísku ástandi sjúklings ásamt VWF:RCo og FVIII:C plasma gildum.

#### Dreyrasýki A

Mikilvægt er að reikna skammtastærð út frá tilgreindum fjölda a.e. af FVIII:C.

Skammtastærð og lengd uppbótarmeðferðar fara eftir alvarleika skorts á FVIII, staðsetningu og umfangi blæðingar og klínísku ástandi sjúklingsins.

Gefinn einingafjöldi af storkupætti VIII er tjáður í alþjóðlegum einingum (a.e.), sem tengjast núgildandi staðli Alþjóða Heilbrigðisstofnunarinnar (WHO) fyrir þykkni sem inniheldur storkupátt VIII. Virkni storkupáttar VIII í blóðvökva er tjáð annaðhvort sem prósentu (af virkni í eðlilegum mannaþvökva) eða helst í alþjóðlegum einingum (í hlutfalli við alþjóðlegan staðal fyrir FVIII í blóðvökva).

1 a.e. af virkni storkupáttar VIII jafngildir því magni af storkupætti VIII sem er að finna í 1 ml af eðlilegum mannaþlökkvö.

#### Meðferð eftir þörfum

Útreikningar á þeim skömmtum sem þarf af storkupætti VIII byggjast á þeirri athugun að 1 alþjóðleg eining (a.e.) af storkupætti VIII fyrir hvert kg líkamsþyngdar eykur virkni storkupáttar VIII í plasma um u.þ.b. 2% af eðlilegri virkni (*in vivo* endurheimt 2 a.e./dl). Nauðsynlegir skammtar eru reiknaðir út samkvæmt eftirfarandi jöfnu:

Nauðsynlegir skammtar = líkamsþyngd [kg] x æskileg hækkun á storkupætti VIII [% eða a.e./dl] x 0,5.

Gefið magn og tíðni lyfjagjafa á alltaf að miða við að ná sem bestri klínískri verkun í hverju tilfelli.

Við eftirtalin blæðingartilvik ætti virkni storkupáttar VIII ekki að falla niður fyrir tilgreind mörk í þlökkvö (í % af eðlilegri virkni eða a.e./dl) á viðkomandi tíma. Nota má töfluna hér að neðan sem skammtaviðmiðun við blæðingar og skurðaðgerðir:

| Stig blæðingar / Tegund skurðaðgerðar                          | Nauðsynleg virkni FVIII (% eða a.e./dl) | Skammtatíðni (klst.) / Lengd meðferðar (dagar)                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blæðing                                                        |                                         |                                                                                                                                                                                                                   |
| Byrjandi blæðing í liðum, blæðing í vöðvum eða blæðing í munni | 20 – 40                                 | Endurtakið innrennsli á 12 – 24 klukkustunda fresti í a.m.k. 1 sólarhring, þar til blæðing hefur stöðvast eftir verkjum að dæma eða sár hafa gróið.                                                               |
| Umfangsmeiri blæðing í liðum, blæðing í vöðvum eða margúll     | 30 – 60                                 | Endurtakið innrennsli á 12 – 24 klukkustunda fresti í 3 – 4 sólarhringa eða lengur, þar til verkur og bráð fötlun eru liðin hjá.                                                                                  |
| Lífshættulegar blæðingar                                       | 60 - 100                                | Endurtakið innrennsli á 8 – 24 klukkustunda fresti þar til hættan er liðin hjá.                                                                                                                                   |
| Skurðaðgerð                                                    |                                         |                                                                                                                                                                                                                   |
| Minni háttar skurðaðgerð þ.m.t. tanndráttur                    | 30 – 60                                 | Endurtakið innrennsli á 24 klukkustunda fresti í a.m.k. 1 sólarhring, þar til sár hafa gróið.                                                                                                                     |
| Meiri háttar skurðaðgerð þ.m.t. tanndráttur                    | 80 - 100 (fyrir og eftir aðgerð)        | Endurtakið innrennsli á 8 – 24 klukkustunda fresti þar til sár hafa gróið viðunandi, haldið meðferð síðan áfram í a.m.k. 7 daga til viðbótar til að viðhalda virkni storkupáttar VIII sem er 30% – 60% (a.e./dl). |

#### Eftirlit við meðferð

Ráðlagt er að mæla virkni storkupáttar VIII með viðeigandi hætti meðan á meðferð stendur, til að leiðbeina um skammta sem gefnir eru og tíðni endurtekens innrennslis. Breytileiki getur verið milli einstaka sjúklinga hvað varðar svörun þeirra við storkupætti VIII, sem sýnir mismunandi helmingunartíma og endurheimt. Hugsanlega þarf að aðlagja skammta sem byggjast á líkamsþyngd hjá sjúklingum sem eru of léttir eða of þungir. Við meiri háttar skurðaðgerðir er sérstaklega mikilvægt að fylgjast nákvæmlega með uppbótarmeðferðinni með kekkjunarprófum (virkni storkupáttar VIII í þlökkvö).

Fyrirbyggjandi meðferð:

Venjulegur skammtur við langtíma fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum með alvarlega dreyrasýki A er 20 til 40 a.e. af FVIII fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 2 til 3 daga fresti. Stundum getur verið nauðsynlegt að láta skemmri tíma líða milli skammta eða auka þá, einkum hjá ungum sjúklingum.

Börn með dreyrasýki A

Skömmtnun hjá börnum og unglingum <18 ára sem eru með dreyrasýki A er byggð á líkamsþyngd og fylgir því í meginatriðum sömu leiðbeiningum og fyrir fullorðna. Í ákveðnum tilvikum, sérstaklega hjá yngri sjúklingum, gæti hærri skammta verið þörf. Tíðni lyfjagjafa á alltaf að miða við að ná sem bestri klínískri verkun í hverju tilfelli.

Aldraðir

Ekki er þörf skammtaaðlögunar fyrir aldraða.