

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voncento 250 UI FVIII/600 UI VWF (5 ml di solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF (10 ml di solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF (5 ml di solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI VWF (10 ml di solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Voncento 250 UI FVIII / 600 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Ciascun flaconcino di polvere contiene nominalmente:

- 250 UI* del fattore VIII** della coagulazione umana (FVIII).
- 600 UI*** del fattore di von Willebrand umano** (VWF).

Dopo ricostituzione con i 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili fornita, la soluzione contiene 50 UI/ml di FVIII e 120 UI/ml di VWF.

Voncento 500 UI FVIII / 1200 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Ciascun flaconcino di polvere contiene nominalmente:

- 500 UI* del fattore VIII** della coagulazione umana (FVIII).
- 1200 UI*** del fattore di von Willebrand umano** (VWF).

Dopo ricostituzione con i 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili fornita, la soluzione contiene 50 UI/ml di FVIII e 120 UI/ml di VWF.

Voncento 500 UI FVIII / 1200 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Ciascun flaconcino di polvere contiene nominalmente:

- 500 UI* del fattore VIII** della coagulazione umana (FVIII).
- 1200 UI*** del fattore di von Willebrand umano** (VWF).

Dopo ricostituzione con i 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili fornita, la soluzione contiene 100 UI/ml di FVIII e 240 UI/ml di VWF.

Voncento 1000 UI FVIII / 2400 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Ciascun flaconcino di polvere contiene nominalmente:

- 1000 UI* del fattore VIII** della coagulazione umana (FVIII).
- 2400 UI*** del fattore di von Willebrand umano** (VWF).

Dopo ricostituzione con i 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili fornita, la soluzione contiene 100 UI/ml di FVIII e 240 UI/ml di VWF.

Eccipienti con effetto noto:

Voncento contiene approssimativamente 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

* La potenza del FVIII (UI) viene determinata utilizzando il test cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica di Voncento come FVIII, prima dell'aggiunta dello stabilizzante, è approssimativamente pari a 70 UI di FVIII /mg di proteina.

** Prodotto dal plasma di donatori umani

*** L'attività del VWF viene determinata usando lo Standard dell'OMS per il VWF. L'attività specifica di Voncento come VWF, prima dell'aggiunta dello stabilizzante, è approssimativamente pari a 100 UI di VWF/mg di proteina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione.

Polvere bianca e solvente limpido, incolore per soluzione per iniezione/infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Voncento può essere usato per tutte le fasce d'età.

Malattia di von Willebrand (VWD)

Profilassi e trattamento dell'emorragia o del sanguinamento chirurgico in pazienti con VWD, quando il solo trattamento con desmopressina (DDAVP) sia inefficace o controindicato.

Emofilia A (carenza congenita del FVIII)

Profilassi e trattamento dell'emorragia nei pazienti con emofilia A.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento della malattia di VWD e dell'emofilia A deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disordini dell'emostasi.

La decisione di utilizzare il prodotto a domicilio in caso di pazienti con VWD e con emofilia A, deve essere presa dal medico che deve inoltre assicurare al paziente un appropriato addestramento e monitorarne periodicamente la correttezza del trattamento domiciliare.

Il rapporto tra FVIII:C e VWF:RCo in un flaconcino è approssimativamente pari a 1:2.4.

Monitoraggio del trattamento

Nel corso del trattamento, si consiglia un'appropriata determinazione dei livelli di fattore VIII per individuare la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. Singoli pazienti possono presentare variabilità nella propria risposta al fattore VIII, manifestando differenti emivite e livelli di recupero. I dosaggi in base al peso corporeo possono essere adattati in pazienti sottopeso o in sovrappeso. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile un preciso monitoraggio della terapia sostitutiva attraverso il controllo dei parametri della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

Posologia

Malattia di von Willebrand

È importante calcolare la dose utilizzando il numero di Unità Internazionali (UI) di VWF:RCo specificato.

Generalmente, la somministrazione di 1 UI/kg di VWF:RCo determina un aumento del VWF:RCo in circolo pari a 0,02 UI/ml (2 %).

Devono essere raggiunti livelli di VWF:RCo > 0,6 UI /ml (60 %) e di FVIII:C > 0,4 UI/ml (40 %).

Al bisogno

Di norma, per il conseguimento dell'emostasi si raccomanda la somministrazione di 40-80 UI/kg di Fattore von Willebrand (VWF:RCo) corrispondenti a 20-40 UI di FVIII:C/kg di peso corporeo.

La somministrazione di una dose iniziale di 80 UI/kg di VWF:RCo può risultare necessaria soprattutto per pazienti con VWD di Tipo 3 in cui il mantenimento di livelli adeguati può richiedere il ricorso a dosi più elevate rispetto alle altre tipologie di VWD.

Prevenzione di emorragie in caso di intervento chirurgico

Per prevenire un eccessivo sanguinamento durante o dopo un intervento chirurgico la somministrazione deve iniziare 1-2 ore prima dell'intervento stesso.

Una dose adeguata deve poi essere ripetuta ogni 12-24 ore. La dose e la durata del trattamento dipendono dalla situazione clinica individuale del paziente, dal tipo e dalla gravità dell'emorragia e dai livelli di VWF:RCo e di FVIII:C.

Quando si usano preparati a base di VWF contenenti il FVIII, il medico deve tener presente che un trattamento protratto può determinare un aumento eccessivo di FVIII:C. Per evitare un aumento incontrollato di FVIII:C, dopo 24-48 ore di trattamento sarebbe opportuno ridurre la dose e/o aumentare l'intervallo di tempo fra le somministrazioni oppure deve essere preso in considerazione l'uso di un prodotto a base di VWF contenente un basso livello di FVIII (vedere paragrafo 5.2).

Trattamento in profilassi

Per la profilassi a lungo termine nei pazienti con VWD, una dose di 25 - 40 UI VWF: RCo /kg di peso corporeo dovrebbe essere considerata con una frequenza di 1-3 volte alla settimana. Nei pazienti con sanguinamenti gastrointestinali o menorragia, intervalli più brevi o dosi più elevate possono essere necessari. La dose e la durata del trattamento dipenderanno dalla condizione clinica del paziente, così come dai suoi livelli plasmatici di VWF:RCo e FVIII:C.

Popolazione pediatrica con VWD

Trattamento del sanguinamento

Di solito 40-80 UI /kg di fattore di von Willebrand (VWF:RCo) corrispondente a 20 - 40 UI FVIII:C /kg di peso corporeo (p.c.) sono raccomandati nei pazienti pediatrici per il trattamento di una emorragia.

Trattamento in profilassi

Pazienti di età compresa tra i 12 e i 18 anni: Il dosaggio è basato sulle stesse linee guida usate per gli adulti.

Pazienti di età <12 anni: Sulla base dei risultati di uno studio clinico in cui i pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni hanno mostrato di avere una minore esposizione del VWF, una dose profilattica di 40 - 80 UI VWF: RCo /kg di peso corporeo da 1 a 3 volte a settimana dovrebbe essere considerata. (Vedere paragrafo 5.2).

La dose e la durata del trattamento dipenderanno dalla condizione clinica del paziente, così come dai suoi livelli plasmatici di VWF:RCo e FVIII:C.

Emofilia A

È importante calcolare la dose utilizzando il numero di UI di FVIII:C specificato.

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della carenza di fattore VIII, dalla localizzazione e dall'entità dell'emorragia nonché dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero delle unità di fattore VIII da somministrare è espresso in Unità Internazionali UI, con riferimento allo standard concentrato attualmente vigente dell'OMS per prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma è espressa o in percentuale (relativa al plasma umano normale) o preferibilmente in Unità Internazionali (in conformità allo Standard Internazionale per il fattore VIII nel plasma).

1 UI di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in 1ml di plasma umano normale.

Trattamento su richiesta

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII è basato sul reperto empirico che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività di fattore VIII nel plasma di circa il 2% dell'attività normale (recupero in vivo 2 UI/dl). La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo [kg] x aumento desiderato di fattore VIII [% o UI/dl] x 0,5.

La quantità e la frequenza delle somministrazioni devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nel singolo caso.

Nel caso dei seguenti episodi emorragici, l'attività del fattore VIII non deve scendere al di sotto del livello di attività plasmatica indicato (in % normale o in UI/dl) nel periodo corrispondente. La tabella seguente può essere impiegata come riferimento per il dosaggio nel caso di eventi emorragici o di interventi chirurgici:

Gravità dell'emorragia/Tipo di intervento chirurgico	Livello richiesto di fattore VIII (% o UI/dl)	Frequenza delle dosi (ore)/Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Ematrosi in fase iniziale, emorragia intramuscolare o della cavità orale	20 - 40	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per almeno 1 giorno fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Ematrosi più estesa, emorragia intramuscolare o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino alla risoluzione del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie che mettono a rischio la vita	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore, fino alla cessazione del rischio.
Chirurgia		
Chirurgia minore, estrazioni dentarie incluse	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Chirurgia maggiore	80 - 100 (pre- e postoperatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino al raggiungimento di un'adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno 7 giorni per mantenere una attività di fattore VIII compresa tra il 30-60% (UI/dl).

Trattamento in profilassi

Per la profilassi a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono da 20 a 40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono rendersi necessari intervalli di somministrazione più brevi o dosi più elevate.

Popolazione pediatrica con emofilia A

Il dosaggio, nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni, affetti da emofilia A, si basa sul peso corporeo ed è pertanto generalmente basato sulle stesse linee guida usate per gli adulti. In alcuni casi possono essere necessari intervalli più brevi tra i dosaggi o dosaggi superiori. La frequenza di somministrazione deve sempre essere orientata all'efficacia clinica nel singolo caso.

I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8 e 5.2.

Anziani

Per le persone anziane non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Metodo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. La preparazione ricostituita deve essere iniettata/infusa lentamente per via endovenosa, ad una velocità confortevole per il paziente.

La velocità di iniezione o di infusione non deve eccedere i 6 ml/minuto. Tenere sotto osservazione il paziente per la comparsa di qualsiasi reazione immediata. Nel caso abbia luogo una qualsiasi reazione correlabile con la somministrazione di Voncento, ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione a seconda delle condizioni cliniche del paziente (vedere anche sezione 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Tracciabilità

Si raccomanda vivamente che ogni volta che Voncento è somministrato ad un paziente, sia registrato il nome ed il numero di lotto del prodotto allo scopo di mantenere una correlazione tra il paziente ed il lotto del prodotto somministrato.

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere informati che, in caso di comparsa di questi sintomi, devono interrompere immediatamente l'utilizzo del prodotto e rivolgersi al medico. I pazienti devono essere informati di quali siano i primi segni di ipersensibilità, compresi: orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, dispnea, ipotensione ed anafilassi. In caso di shock devono essere osservate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

Sicurezza virale

Le misure standard per prevenire infezioni conseguenti all'uso di medicinali derivati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, il controllo delle donazioni individuali e dei pool di plasma per specifici marcatori di infezione e l'adozione di procedure di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Ciò nonostante, quando si somministrano prodotti derivati da sangue o plasma umano, non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Tale concetto si applica anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus capsulati quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV), il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus non-capsulato dell'epatite A (HAV).

Le misure adottate possono essere di limitato valore verso virus non-capsulati quali il parvovirus B19.

Le infezioni da parvovirus B19 possono essere gravi per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per gli individui con immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (per esempio anemia emolitica).

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente prodotti derivati da plasma umano contenenti fattore VIII/VWF, deve essere presa in considerazione l'opportunità di procedere ad un'appropriata vaccinazione (epatite A ed epatite B).

Malattia di von Willebrand

Esiste il rischio che si verifichino episodi trombotici, in particolare in quei pazienti in cui sono noti fattori di rischio clinico o laboratoristico. Pertanto, i pazienti a rischio devono essere monitorati per accertare l'insorgenza dei primi segni di trombosi. Se è il caso, deve essere instaurato un regime di profilassi contro la tromboembolia venosa, in conformità alle vigenti raccomandazioni.

In caso di impiego di prodotti a base di VWF contenenti il FVIII, il medico curante deve tener presente che un trattamento protratto può determinare un aumento eccessivo del livello di FVIII:C. Nei pazienti che ricevono prodotti a base di VWF contenenti FVIII, i livelli plasmatici di FVIII:C devono essere monitorati per evitare un eccessivo aumento dei livelli plasmatici di FVIII:C, con conseguente aumento del rischio di eventi trombotici. Se richiesto, deve essere considerata l'opportunità di attuare provvedimenti antitrombotici (vedere anche paragrafo 5.2).

I pazienti con VWD, specialmente di Tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti il VWF (inibitori). Se non vengono raggiunti i livelli attesi di attività plasmatica di VWF:RC₀ o se la dose necessaria somministrata non è in grado di controllare efficacemente l'emorragia, sarà opportuno effettuare un test appropriato in modo da accertare l'eventuale presenza di inibitori del VWF. Nei pazienti con un alto titolo di inibitori, la terapia può rivelarsi non solo inefficace ma condurre anche a reazioni anafilattoidi e sarà opportuno prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche.

Emofilia A

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività pro-coagulante del fattore VIII e sono quantificate in unità Bethesda (UB) per ml di plasma, per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione sia all'esposizione al fattore VIII essendo maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione ma permane per tutta la vita benché il rischio sia non comune.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo degli inibitori, gli inibitori a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Eventi cardiovascolari

In pazienti con pregresso rischio cardiovascolare, la terapia sostitutiva con FVIII può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicanze da catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD), dev'essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, comprendenti infezioni locali, batteriemia e trombosi della sede del catetere.

Contenuto di Sodio

Le confezioni con 250 UI FVIII/600 UI VWF (5 ml solvente) e 500 UI FVIII/1200 UI VWF (5 ml solvente):

contengono fino a 14,75 mg (0,64 mmol) di sodio per flaconcino, equivalenti allo 0,74% della dose massima giornaliera di 2 g di sodio per un adulto raccomandata dall'OMS.

Le confezioni con 500 UI FVIII/1200 UI VWF (10 ml solvente) e 1000 UI FVIII/2400 UI VWF (10 ml solvente):

contengono fino a 29,50 mg (1,28 mmol) di sodio per flaconcino, equivalenti all'1,48% della dose massima giornaliera di 2 g di sodio per un adulto raccomandata dall'OMS

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni indicate si applicano sia agli adulti sia ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state studiate interazioni del VWF e del FVIII con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con Voncento.

Malattia di von Willebrand

Non è disponibile alcuna esperienza in merito al trattamento di donne in gravidanza o in allattamento. Voncento deve essere somministrato a donne con deficit di VWF, in gravidanza o durante l'allattamento, solo se espressamente indicato e tenendo in considerazione che la somministrazione conferisce un aumento del rischio di eventi emorragici in queste pazienti.

Emofilia A

Data la scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non è disponibile alcuna esperienza in merito al trattamento di donne in gravidanza o in allattamento. Pertanto, Voncento deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento solo se espressamente indicato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Voncento non influisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il trattamento con Voncento possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati: Ipersensibilità o reazioni allergiche, eventi tromboembolici, piressia, mal di testa, disgeusia e livelli anormali dei test di funzionalità epatica. Inoltre i pazienti possono sviluppare inibitori verso i FVIII e VWF.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella presentata di seguito è stata elaborata secondo la classificazione per sistemi ed organi MedDRA.

Le frequenze sono state valutate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse*	Frequenza
Disturbi del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII Inibizione VWF	Non comune (PTP)** Molto comune (PUP)** Non nota***
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (tra cui tachicardia, dolore al petto, sensazione di malessere al torace e mal di schiena)	Comune
Disturbi del sistema nervoso	Disgeusia	Non comune
Disturbi vascolari	Eventi tromboembolici	Non comune
Disturbi in generale e alla sede di somministrazione	Piressia Cefalea	Comune Molto comune
Indagini	Test di funzionalità epatica anormale	Non comune

*Reazioni avverse valutate come correlate alla somministrazione di Voncento

** La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

***Osservata durante la sorveglianza postmarketing, non osservata durante gli studi clinici

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità (reazioni allergiche)

Sono state osservate ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono comprendere: angioedema, sensazione di bruciore e di dolore pungente nel sito dell'iniezione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, agitazione, tachicardia, senso di costrizione toracica (tra cui dolore al petto e sensazione di malessere al torace), dolore alla schiena, formicolio, vomito, dispnea) e in taluni casi può verificarsi un progressivo peggioramento fino ad anafilassi grave (incluso lo shock).

Inibizione FVIII

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Voncento. L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

Inibizione VWF

I pazienti con VWD, specialmente di Tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti il VWF (inibitori). In tal caso, la loro presenza sarà resa direttamente manifesta dall'inadeguatezza della risposta clinica. Tali anticorpi precipitanti possono presentarsi in concomitanza a reazioni anafilattiche. Pertanto, i pazienti che hanno avuto esperienze di reazioni anafilattiche devono essere valutati per la presenza di inibitori. In tutti i suddetti casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

Eventi tromboembolici

Nei pazienti con VWD, c'è il rischio di insorgenza di eventi tromboembolici, in particolare nei pazienti con fattori di rischio clinici o di laboratorio noti. Nei pazienti che ricevono prodotti a base di VWF contenenti FVIII, la presenza di elevati livelli plasmatici di FVIII:C può determinare il rischio di eventi tromboembolici (vedere anche paragrafo 4.4).

Per la sicurezza sugli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

È atteso che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano le stesse degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Cinque casi di sovradosaggio sono stati riportati negli studi clinici. A questi casi non sono state associate reazioni avverse.

Il rischio di eventi tromboembolici non può essere escluso in caso di sovradosaggio maggiore, soprattutto nei pazienti con VWD.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici: fattori della coagulazione del sangue, fattore von Willebrand e fattore VIII della coagulazione in combinazione.
Codice ATC: B02BD06

Malattia di von Willebrand

Il VWF derivato da plasma umano: somministrato per via esogena si comporta nello stesso modo del VWF endogeno.

La somministrazione del VWF consente la correzione delle anomalie emostatiche nei pazienti che soffrono di deficit di VWF (VWD) a due livelli:

- Il VWF ristabilisce l'adesione piastrinica al sub-endotelio vascolare del sito vascolare danneggiato (dato che si lega sia al sub-endotelio vascolare che alla membrana piastrinica), fornendo l'emostasi primaria, come dimostrato dalla riduzione del tempo di emorragia. Questo

effetto si verifica immediatamente ed è noto dipendere in larga misura dal livello di polimerizzazione della proteina.

- Il VWF produce una correzione ritardata della carenza associata di FVIII. Con la somministrazione endovenosa, il VWF si lega per via endogena al FVIII (che viene normalmente prodotto dal paziente) e, stabilizzando questo fattore, evita la sua rapida degradazione.
- È per questo che la somministrazione del VWF puro (prodotto a base di VWF con un basso contenuto di FVIII) riporta il livello di FVIII:C alla normalità come effetto secondario dopo la prima infusione con un leggero ritardo.

La somministrazione di un prodotto a base di VWF contenente FVIII:C ripristina il livello di FVIII:C a livelli normali immediatamente dopo la prima infusione.

Emofilia A

Il FVIII derivato da plasma umano: somministrato per via esogena si comporta nello stesso modo del FVIII endogeno.

Il complesso FVIII/VWF consiste di due molecole (FVIII e VWF) con diverse funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il FVIII si lega al VWF nella circolazione sanguigna del paziente.

Il FVIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X al fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina, che, a sua volta, converte il fibrinogeno in fibrina, consentendo la formazione di un coagulo.

L'emofilia A è una malattia ereditaria della coagulazione del sangue, legata al sesso, dovuta ai ridotti livelli di FVIII e provoca una emorragia profusa nelle articolazioni, muscoli o organi interni, sia spontaneamente sia in seguito a trauma accidentale o chirurgico. Con la terapia sostitutiva, i livelli plasmatici di FVIII aumentano, consentendo una temporanea correzione del fattore carente ed una correzione della tendenza alle emorragie.

Da notare che il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) non è comparabile tra i diversi concentrati di fattore e tra diversi studi clinici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Fattore von Willebrand

La farmacocinetica di Voncento è stata valutata in pazienti affetti da VWD in condizioni non emorragiche.

Sulla base di uno studio di farmacocinetica con 12 soggetti ≥ 12 anni affetti da VWD, sono state osservate le seguenti proprietà farmacocinetiche relative a: VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB e FVIII:C:

parametro	VWF:RCo			VWF:Ag			VWF:CB			FVIII:C		
	N	mediana	range	N	mediana	range	N	mediana	range	N	mediana	range
Recupero incrementale (UI/ml)/(UI/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
Emivita (h)	8	11,53	6,05-35,10	12	18,39	11,41-27,01	12	14,54	9,36-25,10	10	23,65	7,69-57,48
AUC ₀₋₇₂ (h*UI/mL)	12	14,46	8,56-37,99	12	33,10	22,65-64,68	12	24,32	14,83-41,14	11	27,85	13,15-66,82

MRT (h)	8	13,25	8,59- 25,45	12	24,57	15,28- 33,60	12	18,74	11,61- 28,57	10	36,57	15,62 - 85,14
C _{max} (UI/mL)	12	1,48	0,93- 3,36	12	2,04	1,52-3,66	12	1,60	1,04- 2,66	12	1,00	0,57- 1,32
T _{max} (h)	12	0,25	0,25- 1,03	12	0,25	0,25-1,00	12	0,25	0,25- 1,00	12	1,00	0,25- 30,00
C _{min} (UI/mL)	12	0,02	0,00- 0,03	12	0,10	0,02-0,17	12	0,05	0,02- 0,09	12	0,14	0,03- 0,59
Clearance totale (mL/(h*kg))	12	6,16	3,06- 9,32	12	3,74	2,61-4,78	12	3,20	2,32- 4,77	11	1,28	0,62- 2,47
V _{ss} (mL/kg)	8	68,3	44,7- 158,0	12	74,0	64,5- 128,4	12	71,0	47,5- 93,7	10	47,5	24,8- 72,9

AUC = area sotto la curva; C_{max} = concentrazione plasmatica massima; C_{min} = concentrazione plasmatica minima; UI = unità internazionale; MRT = tempo medio di permanenza; N = numero di soggetti; t_{max} = tempo alla concentrazione massima; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario; VWF: Ag = fattore di von Willebrand: Antigene; VWF: CB = fattore di von Willebrand: legante il collagene; VWF: RCo = fattore di Von Willebrand: cofattore della ristocetina, FVIII: C = Fattore VIII:Coagulante

Il contenuto relativo di multimeri di VWF HMW (ad alto peso molecolare) in Voncento è in media l'86% rispetto al plasma umano normale (NHP).

Emofilia A

La farmacocinetica di Voncento è stata valutata in pazienti affetti da Emofilia A in condizioni non emorragiche.

Sulla base di uno studio di farmacocinetica con 16 soggetti affetti da Emofilia A con età ≥ 12 anni, sono state osservate le seguenti proprietà farmacocinetiche relative al FVIII:C

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

AUC = area sotto la curva; C_{max} = concentrazione plasmatica massima; C_{min} = concentrazione plasmatica minima; UI = unità internazionale; MRT = tempo medio di permanenza; N = numero di soggetti; t_{max} = tempo alla concentrazione massima; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario; FVIII:C = Fattore VIII:Coagulante

Popolazione pediatrica

Malattia di von Willebrand

I dati farmacocinetici nei pazienti con malattia di von Willebrand sono molto simili a quelli osservati nella popolazione adulta.

La PK alla dose singola di 80 UI VWF: RCo / kg di peso corporeo è stata valutata in soggetti pediatrici con meno di 12 anni con grave VWD (vedere tabella di seguito). Dopo l'infusione, le concentrazioni massime dei marcatori del VWF (VWF:RCo, VWF:Ag e VWF:CB) e del FVIII:C sono state raggiunte immediatamente con una mediana IR di 0,012-0,016 (UI/mL)/(UI/kg) per i marcatori del VWF e 0,018-0,020 (UI/mL)/(UI/kg) per il FVIII:C. Il tempo mediano di dimezzamento (t_{1/2}) dei marcatori del VWF era tra 10,00 e 13,48 h mentre il FVIII:C aveva un t_{1/2} più lungo tra 11,40 e 19,54 h per effetto plateau che può rappresentare l'effetto netto di diminuzione dei livelli di FVIII esogeno, combinato con l'aumento endogeno dei livelli di FVIII. I parametri farmacocinetici della valutazione ripetuta della PK erano simili a quelli della PK iniziale. L'esposizione e l'eliminazione di Voncento erano confrontabili tra soggetti <6 anni e 6-12 anni.

Parametri farmacocinetici iniziali rapportati al basale di VWF e FVIII:C in soggetti <6 anni (N = 9) e 6-12 anni (N = 5)

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

AUC = area sotto la curva; C_{max} = concentrazione plasmatica massima; C_{min} = concentrazione plasmatica minima; UI = unità internazionale; MRT = tempo medio di permanenza; N = numero di soggetti; t_{max} = tempo per raggiungere la concentrazione massima; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario; VWF:Ag = Fattore von Willebrand:Antigene; VWF:CB = Fattore von Willebrand:Legante Collagene; VWF:RCo = Fattore von Willebrand:Cofattore della Ristocetina, FVIII:C = Fattore VIII:Coagulante

Emofilia A

La farmacocinetica di una singola dose di 50 UI di FVIII/kg di peso corporeo è stata valutata in 31 pazienti pediatrici con meno di 12 anni di età affetti da emofilia A (vedere Tabella sotto). In seguito all'infusione, le concentrazioni di picco del FVIII:C sono state raggiunte immediatamente con un IR mediano di circa 0,016 (UI/ml)(UI/kg) per il FVIII:C. Il t_{1/2} di eliminazione mediano del FVIII:C è stato di circa 10 h. I parametri farmacocinetici ottenuti da ripetute valutazioni farmacocinetiche sono stati simili a quelli ottenuti dalla valutazione farmacocinetica iniziale. L'esposizione e la disposizione di Voncento sono risultate paragonabili tra i soggetti con età < 6 anni e quelli con età compresa tra 6 e 12 anni.

Parametri farmacocinetici iniziali rapportati al basale in soggetti con età <6 anni (N=15) e con età compresa tra 6 e 12 anni (N=16).

	FVIII:C					
parametro	N	mediana	range	N	mediana	range
	<6 anni			6-12 anni		
Recupero incrementale (UI/mL)/(UI/kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Emivita (h)	15	9,62	7,75-18,20	16	10,00	8,89-12,50
AUC ₀₋₄₈ (h*UI/mL)	15	8,23	3,96-11,04	16	9,90	6,17-17,62
MRT (h)	15	13,51	7,95-17,38	16	13,89	12,11-17,07
C _{max} (UI/mL)	15	0,75	0,46-0,94	16	0,84	0,51-1,21
T _{max} (h)	15	0,58	0,53-0,58	16	0,58	0,50-1,00
Clearance totale (mL/(h*kg))	15	6,22	4,22-11,34	16	4,88	2,54-7,74
V _{ss} (mL/kg)	15	75,3	63,8-197,2	16	71,9	42,1-109,3

AUC = area sotto la curva; C_{max} = concentrazione plasmatica massima; C_{min} = concentrazione plasmatica minima; UI = unità internazionale; MRT = tempo medio di permanenza; N = numero di soggetti; t_{max} = tempo per raggiungere la concentrazione massima; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario; FVIII:C = Fattore VIII:Coagulante

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Voncento contiene come principi attivi il FVIII e il VWF i quali derivano dal plasma umano e la cui azione è analoga a quella dei costituenti plasmatici endogeni. A seguito dello sviluppo di anticorpi conseguenti all'applicazione di proteine umane eterologhe, non è logicamente possibile - nei tradizionali modelli animali - l'effettuazione di studi preclinici (tossicità cronica, cancerogenicità e mutagenicità), basati sulla somministrazione ripetuta del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Calcio cloruro,
Albumina umana,
Sodio cloruro,
Sodio citrato,
Saccarosio,
Trometamolo

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

A causa della mancanza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci, diluenti, solventi, tranne quelli citati nel paragrafo 6.1.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il prodotto ha dimostrato stabilità fisico-chimica per 8 ore a temperatura ambiente (non superiore a 25°C). Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non somministrato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperature superiori ai 25 °C.

Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Voncento 250 UI FVIII/600 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione:

Polvere (250 UI/600 UI) in un flaconcino (di vetro tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

5 ml di solvente in un flaconcino (di vetro di tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

Una confezione contiene:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

- 1 siringa monouso da 10 ml
- 1 set per iniezione in vena
- 2 tamponi imbevuti di alcool
- 1 cerotto non sterile

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione:

Polvere (500 UI/1200 UI) in un flaconcino (di vetro tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

10 ml di solvente in un flaconcino (di vetro di tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

Una confezione contiene:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

- 1 siringa monouso da 10 ml
- 1 set per iniezione in vena
- 2 tamponi imbevuti di alcool
- 1 cerotto non sterile

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione:

Polvere (500 UI/1200 UI) in un flaconcino (di vetro tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

5 ml di solvente in un flaconcino (di vetro di tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

Una confezione contiene:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

- 1 siringa monouso da 10 ml
- 1 set per iniezione in vena
- 2 tamponi imbevuti di alcool
- 1 cerotto non sterile

Voncento 1000 UI FVIII /2400 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione:

Polvere (1000 UI/2400 UI) in un flaconcino (di vetro tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

10 ml di solvente in un flaconcino (di vetro di tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

Una confezione contiene:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

- 1 siringa monouso da 10 ml
- 1 set per iniezione in vena
- 2 tamponi imbevuti di alcool
- 1 cerotto non sterile

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

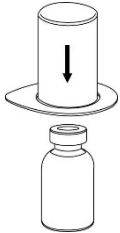
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

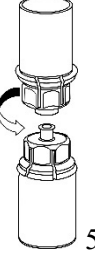
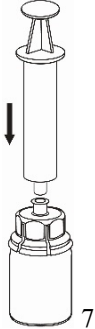
Istruzioni generali

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente. Dopo il filtraggio/prelievo (vedere di seguito) il prodotto ricostituito, prima della somministrazione, deve essere ispezionato visivamente per individuare l'eventuale presenza di particelle o di alterazioni di colore. Non usare soluzioni torbide o contenenti particelle o depositi. Ricostituzione e prelievo devono essere effettuati in condizioni asettiche.

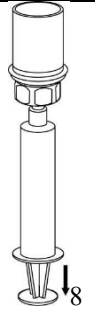
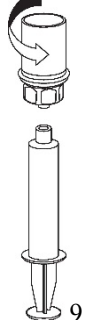
Ricostituzione

Portare il solvente a temperatura ambiente. Accertarsi che le ghiera di protezione a strappo dei flaconcini con la polvere e con il solvente siano rimossi e che i tappi vengano disinfettati con una soluzione antisettica, attendendo che questa si sia asciugata prima di aprire la confezione di Mix2Vial.

 1	1. Aprire la confezione Mix2Vial staccando il coperchio. Non estrarre il Mix2Vial dalla confezione blister!
 2	2. Posizionare il flaconcino del solvente su una superficie piana e pulita, tenendo il flacone ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con tutta la confezione e spingere la parte blu terminale nel tappo del flaconcino contenente il solvente.
 3	3. Rimuovere con cura la confezione dal set Mix2Vial tenendola dal bordo, e tirando verticalmente verso l'alto. Assicurarsi di estrarre solo la confezione blister e non il set Mix2Vial.

	4. Posizionare il flacone del prodotto su una superficie piana e stabile. Capovolgere il flaconcino con il solvente Mix2Vial allegato e spingere la punta dell'adattatore trasparente verso il basso attraverso il tappo del flaconcino del prodotto. Il solvente fluirà automaticamente nel flacone contenente il prodotto.
	5. Con una mano afferrare il prodotto dal lato del set Mix2Vial e con l'altra mano afferrare il lato con il solvente e svitare con cura in senso antiorario, in due pezzi, il set al fine di evitare un eccessivo accumulo di schiuma durante la dissoluzione del prodotto. Eliminare il flaconcino solvente con l'adattatore blu Mix2Vial collegato.
	6. Roteare delicatamente il flacone del prodotto con l'adattatore trasparente collegato fino a quando la sostanza è completamente sciolta. Non agitare.
	7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Tenendo il flaconcino del prodotto in posizione verticale, collegare la siringa al raccordo Luer Lock del Mix2Vial avvitando in senso orario. Iniettare l'aria nel flacone.

Prelievo e applicazione

	8. Mantenendo premuto lo stantuffo della siringa, capovolgere il sistema sottosopra e aspirare la soluzione nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.
	9. Ora che la soluzione è stata trasferita nella siringa, afferrare saldamente il corpo della siringa (tenendo lo stantuffo della siringa rivolta verso il basso) e scollegare l'adattatore trasparente Mix2Vial dalla siringa svitando in senso antiorario.

Per l'iniezione di Voncento devono essere utilizzati solo i set di somministrazione forniti poiché può verificarsi un fallimento del trattamento conseguente all'assorbimento del FVIII alle superfici interne di alcuni dispositivi di iniezione/infusione.

Nel caso siano richiesti grandi volumi di Voncento, è possibile mettere insieme diversi flaconcini di Voncento tramite un set di infusione disponibile in commercio (ad esempio una pompa a siringa per somministrazione endovenosa di prodotti medicinali). Tuttavia, in questi casi la soluzione inizialmente ricostituita di Voncento non deve essere ulteriormente diluita.

Somministrare la soluzione lentamente per via endovenosa (vedere paragrafo 4.2), assicurandosi che non entri sangue nella siringa riempita con il prodotto.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 12 Agosto 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 26 Aprile 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3014 Bern
SWITZERLAND

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà il primo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per il suddetto medicinale entro sei mesi dopo l'autorizzazione. Successivamente, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà presentare rapporti periodici di sicurezza per questo medicinale in conformità con i requisiti stabiliti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (lista EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali.
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio viene modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare ad un cambiamento significativo del profilo beneficio/ rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se le date di presentazione di uno PSUR e di aggiornamento di un RMP coincidono, possono essere presentati nella stessa data.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
(Confezione 250 UI/600 UI)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voncento 250 UI FVIII /600 UI VWF (5 ml solvente) polvere e solvente per soluzione per
iniezione/infusione
fattore VIII umano della coagulazione/fattore di von Willebrand umano

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

fattore VIII umano della coagulazione 250 UI
fattore umano von Willebrand 600 UI

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Altri eccipienti: calcio cloruro, albumina umana, sodio cloruro, sodio citrato, saccarosio, trometamolo.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione
1 flaconcino con polvere
1 flaconcino con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili
1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20
Una scatola interna contenente:
1 siringa monouso da 10 ml
1 set per iniezione in vena
2 tamponi imbevuti di alcool
1 cerotto non sterile

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Non congelare.

Tenere i flaconcini nel contenitore esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germany

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/857/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Voncento 250 UI / 600 UI

17. IDENTIFICATIVO UNICO. CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO (Flacone con la polvere 250 UI/600 UI)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Voncento 250 UI FVIII/600 UI VWF
polvere per soluzione per iniezione/infusione
Per uso EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'
--

FVIII della coagulazione 250 UI
Fattore di von Willebrand 600 UI

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO (Flacone con il solvente 5 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'
--

5 ml

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
(Confezione 500 UI/1200 UI)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF (10 ml solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

fattore VIII umano della coagulazione/fattore di von Willebrand umano

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

fattore VIII umano della coagulazione 500 UI

fattore umano von Willebrand 1200 UI

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Altri eccipienti: calcio cloruro, albumina umana, sodio cloruro, sodio citrato, saccarosio, trometamolo.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

1 flaconcino con polvere

1 flaconcino con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili

1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

1 siringa monouso da 10 ml

1 set per iniezione in vena

2 tamponi imbevuti di alcool

1 cerotto non sterile

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Non congelare.

Tenere i flaconcini nel contenitore esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germany

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/857/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Voncento 500 UI / 1200 UI

17. IDENTIFICATIVO UNICO. CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO. DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO (Flacone con la sostanza 500 UI/1200 UI)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF
polvere per soluzione per iniezione/infusione
Per uso EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'
--

Fattore VIII della coagulazione 500 UI
Fattore di von Willebrand 1200 UI

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO (Flacone con il solvente 10 ml)
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'
--

10 ml

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
(Confezione 500 UI/1200 UI)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF (5 ml solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione
fattore VIII umano della coagulazione/fattore di von Willebrand umano

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

fattore VIII umano della coagulazione 500 UI
fattore umano von Willebrand 1200 UI

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Altri eccipienti: calcio cloruro, albumina umana, sodio cloruro, sodio citrato, saccarosio, trometamolo.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione
1 flaconcino con polvere
1 flaconcino con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili
1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20
Una scatola interna contenente:
1 siringa monouso da 10 ml
1 set per iniezione in vena
2 tamponi imbevuti di alcool
1 cerotto non sterile

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Non congelare. Tenere i flaconcini nel contenitore esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germany

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/857/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Voncento 500 UI /1200 UI

17. IDENTIFICATIVO UNICO. CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO. DATI LEGGIBILI

PC
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO (Flacone con la sostanza 500 UI/1200 UI)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF
polvere per soluzione per iniezione/infusione
Per uso EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'
--

Fattore VIII della coagulazione 500 UI
Fattore di von Willebrand 1200 UI

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO (Flacone con il solvente 5 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'
--

5 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO (Confezione 1000 UI/2400 UI)
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI VWF (10 ml solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione
fattore VIII umano della coagulazione/fattore di von Willebrand umano

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
--

fattore VIII umano della coagulazione 1000 UI
fattore umano von Willebrand 2400 UI

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Altri eccipienti: calcio cloruro, albumina umana, sodio cloruro, sodio citrato, saccarosio, trometamolo.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
--

polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione
1 flaconcino con polvere
1 flaconcino con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili
1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20
Una scatola interna contenente:
1 siringa monouso da 10 ml
1 set per iniezione in vena
2 tamponi imbevuti di alcool
1 cerotto non sterile

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI
--

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO
--

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Non congelare.

Tenere i flaconcini nel contenitore esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germany

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/857/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Voncento 1000 UI / 2400 UI

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO (Confezione con la polvere 1000 UI/2400 UI)
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI VWF
polvere per soluzione per iniezione/infusione
Per uso EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'
--

Fattore VIII della coagulazione 1000 UI
Fattore di von Willebrand 2400 UI

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO (Flacone con il solvente 10 ml)
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'
--

10 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
Scatola del set di somministrazione (scatola interna)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Set di somministrazione

2. SOSTANZA ATTIVA

-non applicabile-

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

-non applicabile-

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

-non applicabile-

5. METODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

-non applicabile-

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

-non applicabile-

7. ALTRA (E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I) SE NECESSARIO

-non applicabile-

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

-non applicabile-

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

-non applicabile-

**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

-non applicabile-

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

-non applicabile-

13. NUMERO DEL LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

-non applicabile-

15. ISTRUZIONI PER L'USO

-non applicabile-

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

-non applicabile-

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Voncento 250 UI FVIII/600 UI VWF (5 ml solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF (10 ml solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF (5 ml solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI VWF (10 ml solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

fattore VIII della coagulazione umana,
fattore von Willebrand umano

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio illustrativo. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio illustrativo:

1. Cos'è Voncento e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Voncento
3. Come usare Voncento
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Voncento
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Voncento e a cosa serve

Voncento contiene i principi attivi chiamati Fattore VIII della coagulazione umana (FVIII) e Fattore von Willebrand umano (VWF) derivati da plasma umano (la parte liquida del sangue).

Voncento è usato per tutte le fasce d'età per prevenire o fermare le emorragie (sanguinamenti) causate dalla carenza del VWF nella malattia di von Willebrand (VWD) e del FVIII nell'emofilia A. Voncento viene utilizzato solo quando il trattamento con un altro farmaco, desmopressina, non è efficace da solo o non può essere dato.

Il VWF e il FVIII sono coinvolti nella coagulazione del sangue. La carenza di entrambi i fattori significa che il sangue non coagula velocemente come dovrebbe, con conseguente aumento della tendenza al sanguinamento. La sostituzione del VWF e del FVIII con Voncento correggerà temporaneamente i meccanismi della coagulazione sanguigna.

Dato che Voncento contiene sia fattore VIII che VWF, è importante sapere di quale fattore Lei maggiormente necessita. A seconda che lei sia affetto da emofilia A o da VWD il medico le prescriverà Voncento con il numero di unità di FVIII o VWF specificato.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Voncento

Non usi Voncento

- Se è allergico al VWF o al FVIII o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Tracciabilità

Si raccomanda vivamente che ogni volta che Voncento è somministrato, lei registri la data di somministrazione, il numero di lotto e la quantità di prodotto iniettata nel suo diario terapeutico

Si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista prima di prendere Voncento.

- Sono possibili reazioni allergiche (ipersensibilità). **Alla comparsa di sintomi di ipersensibilità, interrompa immediatamente la somministrazione del medicinale e consulti il medico.** Il medico è tenuto ad informarla di quali siano i **primi sintomi di reazione da ipersensibilità**. Questi includono orticaria, rash cutaneo generalizzato, senso di costrizione toracica, respiro affannoso, ipotensione ed anafilassi (un grave reazione allergica che causa gravi difficoltà respiratorie, o capogiri).
- La formazione di **inibitori** (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Gli inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se Voncento non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.
- Se Lei è a conoscenza di avere patologie cardiache o di essere a rischio di patologie cardiache, informi il medico o il farmacista.
- Se è necessario utilizzare un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD) per somministrarle Voncento, il medico deve tenere conto del rischio di complicanze correlate al CVAD, comprendenti infezioni locali, presenza di batteri nel sangue (batteriemia) e formazione di un coagulo nel vaso sanguigno (trombosi) nel quale è stato inserito il catetere.
- Malattia di von Willebrand
Se lei ha un rischio accertato di sviluppare coaguli sanguigni, sarà attentamente controllato per osservare i primi segni di trombosi (formazione di coaguli nel sangue). Il medico deve darle un trattamento per prevenire episodi trombotici.

Sicurezza virale

Quando i medicinali sono prodotti da sangue o plasma umano, vengono adottate alcune misure dal produttore per prevenire il rischio di infezioni per i pazienti. Queste includono:

- attenta selezione dei donatori di sangue e di plasma in modo da escludere quelli a rischio di trasmettere infezioni,
- il controllo delle singole donazioni e dell'insieme di plasma per individuare la presenza di virus/infezioni,
- inclusione di fasi, nel processo di lavorazione del sangue o del plasma, in grado di inattivare o rimuovere i virus.

Nonostante queste misure, quando i farmaci preparati con sangue o plasma umano vengono somministrati, la possibilità di trasmettere infezioni non può essere esclusa completamente. Ciò riguarda anche virus sconosciuti o emergenti ed altri tipi di infezioni.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per i cosiddetti virus "con involucro", quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV, il virus dell'AIDS), il virus dell'epatite B e dell'epatite C (che causano infiammazione del fegato), e per il virus "senza involucro" dell'epatite A (che anch'esso causa infiammazione del fegato).

Le misure intraprese possono avere valore limitato nei confronti di virus senza involucro, quali il parvovirus B19.

L'infezione da Parvovirus B19 può essere grave

- per le donne in stato di gravidanza (in quanto vi è il rischio di infezione del nascituro) e
- per gli individui con sistema immunitario indebolito o con aumentata produzione di globuli rossi dovuta ad un determinato tipo di anemia (es. anemia a cellule falciformi o anemia emolitica).

Il medico può raccomandarle di prendere in considerazione l'opportunità di vaccinarsi contro l'epatite A e B se utilizza regolarmente/ripetutamente medicinali derivati da plasma umano come Voncento.

.

Bambini e adolescenti

Le avvertenze e le precauzioni indicate valgono per bambini e adolescenti.

Altri medicinali e Voncento

- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

- Se è in corso una gravidanza, se sta allattando, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.
- Durante la gravidanza e l'allattamento, Voncento deve essere somministrato solo se chiaramente indicato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Voncento non influenza la sua capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

Voncento contiene Sodio

Le confezioni da 250 UI FVIII/600 UI VWF (5 ml solvente) e da 500 UI FVIII/1200 UI VWF (5 ml solvente) contengono fino a 14,75 mg di sodio per ogni flaconcino (ingrediente principale nella preparazione dei pasti / sale da cucina). Questo è equivalente allo 0,74% dell'assunzione alimentare giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

Le confezioni da 500 UI FVIII/1200 UI VWF (10 ml solvente) e da 1000 UI FVIII/2400 UI VWF (10 ml solvente) contengono fino a 29,50 mg di sodio per ogni flaconcino (ingrediente principale nella preparazione dei pasti / sale da cucina). Questo è equivalente all'1,48% dell'assunzione alimentare giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

3. Come usare Voncento

Il suo trattamento deve essere controllato da un medico esperto nel trattamento dei disturbi della coagulazione sanguigna.

Se il suo medico ritiene che lei possa prendere Voncento da solo, lei verrà istruito opportunamente. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi lo consulti.

Dose

La quantità del VWF e del FVIII che deve assumere e la durata del trattamento dipendono:

- dalla gravità della sua malattia
- dal luogo e dall'intensità dell'emorragia
- dalle sue condizioni cliniche
- dal suo peso corporeo

(vedere anche paragrafo *“Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari”*).

Se le è stato prescritto Voncento da utilizzare a casa, il medico le mostrerà come fare l'infusione e quanto prodotto utilizzare.

Segua le istruzioni fornite dal medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Il dosaggio nei bambini e negli adolescenti < 18 anni è stabilito in base al peso corporeo ed è quindi generalmente stabilito in base alle stesse istruzioni degli adulti. In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessarie dosi più elevate.

Se prende più Voncento di quanto deve

Cinque casi di sovradosaggio sono stati osservati dagli studi clinici. Non sono stati associati effetti indesiderati correlati a questi casi. Tuttavia, il rischio di sviluppare coaguli sanguigni (trombosi) non può essere escluso in caso di un dosaggio elevato, soprattutto per i pazienti con VWD.

Se dimentica di prendere Voncento

- Proceda con la dose successiva immediatamente e continui ad intervalli regolari come consigliato dal medico.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Voncento

Non interrompa il trattamento con Voncento senza avere consultato il medico.

Ricostituzione ed applicazione

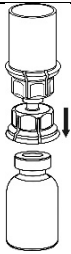
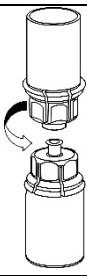
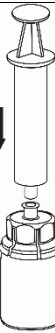
Istruzioni generali

- La polvere deve essere miscelata con il solvente (liquido) e prelevata dal flaconcino in condizioni di sterilità.
- Voncento non deve essere miscelato con altri medicinali, diluenti o solventi ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.
- La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente, es.: può presentare un certo scintillio se esposta alla luce ma non deve contenere particelle evidenti. Dopo la filtrazione ed il prelievo (vedere di seguito) la soluzione, prima dell'utilizzo, deve essere controllata visivamente. Non usare la soluzione se è visibilmente torbida o se contiene depositi o particelle.
- Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente e come specificato dal medico.

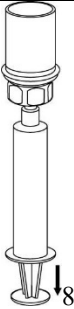
Ricostituzione

Senza aprire i flaconcini, portare a temperatura ambiente o a temperatura corporea sia la polvere di Voncento che il solvente. Questo può essere fatto lasciando i due flaconcini a temperatura ambiente per circa un'ora o tenendoli fra le mani per alcuni minuti. NON ESPORRE i flaconcini direttamente al calore. I flaconcini non devono essere portati ad una temperatura superiore a quella corporea (37 °C).

Rimuovere attentamente le capsule di protezione dai flaconcini e pulire la superficie dei tappi di gomma con un tampone imbevuto di alcool. Lasciare asciugare i flaconcini prima di aprire la confezione di Mix2Vial (che contiene il dispositivo di trasferimento con filtro), poi seguire le istruzioni sotto riportate.

 1	1. Aprire la confezione di Mix2Vial, staccandone la chiusura. Non rimuovere il Mix2Vial dalla confezione!
 2	2. Posizionare il flacone del solvente su una superficie piana e pulita, tenendo il flacone ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con tutta la confezione e spingere la parte blu terminale nel tappo del solvente.
 3	3. Togliere con prudenza la confezione dal set Mix2Vial tenendolo dal bordo e tirando verticalmente verso l'alto. Assicurarsi di tirare soltanto la confezione esterna e non il set Mix2Vial.
 4	4. Posizionare in modo sicuro il flacone del prodotto su un piano d'appoggio. Ruotare il flaconcino del solvente sotto sopra con il set Mix2Vial attaccato e spingere l'adattatore trasparente attraverso il tappo del flacone contenente la polvere. Automaticamente il solvente sarà trasferito nel flacone che contiene la polvere.
 5	5. Trattenere con una mano il flaconcino del prodotto con il set Mix2Vial. Con l'altra mano afferrare il flaconcino del diluente e svitare il set in senso antiorario nei suoi due componenti con cautela per evitare di produrre schiuma in eccesso quando il prodotto sarà diluito. Eliminare il flaconcino del solvente con l'adattatore Mix2Vial collegato.
 6	6. Roteare gentilmente il flaconcino con l'adattatore trasparente fino a completa dissoluzione della polvere. Non scuotere il flaconcino.
 7	7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Tenendo il flaconcino del prodotto in verticale, collegare la siringa al raccordo Luer Lock del set Mix2Vial avvitando in senso orario e iniettare l'aria nel flaconcino del prodotto.

Prelievo e applicazione

	8. Mantenendo premuto lo stantuffo della siringa, capovolgere il sistema sotto sopra e aspirare la soluzione nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.
	9. Ora che la soluzione è stata trasferita nella siringa, afferrare saldamente il corpo della siringa (tenendo lo stantuffo della siringa rivolta verso il basso) e scollegare l'adattatore trasparente Mix2Vial dalla siringa svitando in senso antiorario.

Usare il set per infusione fornito con il prodotto, inserendo l'ago in vena. Lasciare defluire il sangue verso la parte terminale della cannula. Collegare la siringa all'estremità con la filettatura del kit d'infusione. Si consiglia l'utilizzo di siringhe in plastica monouso poiché con le superfici levigate delle siringhe in vetro le soluzioni di questo tipo tendono a non scorrere. **Iniettare/infondere la soluzione ricostituita lentamente (ad una velocità non superiore a 6 ml/minuto) per via endovenosa** seguendo le istruzioni fornite dal medico. Fare attenzione a non far defluire sangue nella siringa contenente il prodotto.

Nel caso siano richiesti grandi volumi di Voncento, è possibile mettere insieme diversi flaconcini di Voncento tramite un set di infusione disponibile in commercio (ad esempio una pompa a siringa per la somministrazione di medicinali in vena). Tuttavia, in questi casi la soluzione inizialmente ricostituita di Voncento non deve essere ulteriormente diluita.

Faccia attenzione ad eventuali effetti indesiderati che possono verificarsi durante la somministrazione. Se ritiene che uno di questi effetti indesiderati possa essere correlato alla somministrazione di Voncento, l'iniezione o l'infusione devono essere interrotte (vedere anche paragrafo 2).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Voncento può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico se:

- **nota sintomi di reazione allergica**

In alcuni casi può progredire in una reazione allergica grave (anafilassi) che provoca gravi difficoltà nella respirazione, vertigini o shock. Le reazioni allergiche possono includere i seguenti sintomi: gonfiore del viso, lingua, bocca o gola, difficoltà nella respirazione e nella deglutizione, orticaria, sibilo, bruciore e dolore pungente nel sito di infusione, brividi, rossore, eruzione cutanea su tutto il corpo, mal di testa, caduta della pressione sanguigna, irrequietezza, battito cardiaco accelerato, costrizione toracica (incluso dolore toracico e fastidio al torace), mal di schiena, stanchezza (letargia), nausea, vomito, formicolio.

- **nota una riduzione dell'efficacia del farmaco (il sanguinamento non si arresta).**

Per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII, la formazione di anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) può essere molto comune (più di 1 paziente su 10); tuttavia, nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento) il rischio è non comune (meno di 1 paziente su 100). Se ciò accade, il medicinale suo o di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potrebbe riscontrare un'emorragia persistente.

Può sviluppare un inibitore (anticorpo neutralizzante) al VWF, in tal caso VWF non funzionerà più correttamente

- **nota un qualsiasi sintomo di un'alterata irrorazione di sangue alle estremità (ad esempio mani e piedi freddi e pallidi) o agli organi vitali (ad esempio grave dolore toracico).**

Esiste il rischio di formazione di coaguli di sangue (trombosi), in particolare in pazienti con fattori di rischio noti (vedere anche paragrafo 2).

Il seguente effetto indesiderato è stato osservato *molto comunemente* (può manifestarsi in più di 1 persona su 10):

- Cefalea

Il seguente effetto indesiderato è stato osservato *comunemente* (può manifestarsi fino a 1 persona su 10):

- Aumento della temperatura corporea

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati *non comunemente* (può manifestarsi fino a 1 persona su 100):

- Alterazione del gusto (disgeusia)
- Alterazioni degli esami di funzionalità del fegato

Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti

E' atteso che le reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti siano le stesse degli adulti

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Voncento

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione.
- Non conservare a temperature superiori a 25 °C.
- Non congelare.
- Voncento non contiene conservanti, pertanto il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente.
- Se il prodotto ricostituito non viene somministrato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore
- Tenere i flaconcini nella confezione per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al suo farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Queste misure aiuteranno a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Che cosa contiene Voncento

Il principio attivo è:

250 UI di FVIII e 600 UI di VWF per flaconcino; in seguito alla ricostituzione con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili si ottengono circa 50 UI/ml FVIII e 120 UI/ml VWF.

500 UI di FVIII e 1200 UI di VWF per flaconcino; in seguito alla ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili si ottengono circa 50 UI/ml FVIII e 120 UI/ml VWF.

500 UI di FVIII e 1200 UI di VWF per flaconcino; in seguito alla ricostituzione con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili si ottengono circa 100 UI/ml FVIII e 240 UI/ml VWF.

1000 UI di FVIII e 2400 UI di VWF per flaconcino; in seguito alla ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili si ottengono circa 100 UI/ml FVIII e 240 UI/ml VWF.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo *“Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari”*.

Gli altri ingredienti sono:

Calcio cloruro, albumina umana, sodio cloruro, sodio citrato, saccarosio, trometamolo.

Vedere paragrafo 2 “Voncento contiene sodio”.

Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell’aspetto di Voncento e contenuto della confezione

Voncento è fornito come polvere bianca unitamente al solvente per soluzione per iniezione/infusione. La soluzione ricostituita deve essere da limpida a leggermente opalescente, es. può scintillare quando esposta alla luce ma non deve contenere particelle visibili.

Il contenitore primario del prodotto più solvente è costituito da una fiala di vetro con un tappo di gomma, un disco di plastica e un cappuccio di alluminio.

Confezioni

Una confezione con 250 UI/600 UI o 500 UI/1200 UI contiene:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

- 1 siringa monouso da 10 ml
- 1 set per iniezione in vena
- 2 tamponi imbevuti di alcool
- 1 cerotto non sterile

Una confezione con 500 UI/1200 UI o 1000 UI/2400 UI contiene:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

- 1 siringa monouso da 10 ml
- 1 set per iniezione in vena
- 2 tamponi imbevuti di alcool
- 1 cerotto non sterile

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

Titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio e Produttore

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

Per qualsiasi informazione relativa al medicinale, per favore contattare il rappresentante locale del
Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

Hrvatska

Marti Farmmd.o.o.
Tel: +385 1 5588297

România

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Slovenija

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

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il:

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

PosologiaMalattia di von Willebrand

È importante calcolare la dose utilizzando il numero di Unità Internazionali (UI) di VWF:RCo specificato.

Generalmente, la somministrazione di 1 UI/kg di VWF:RCo determina un aumento del VWF:RCo in circolo pari a 0,02 UI/ml (2 %).

Devono essere raggiunti livelli di VWF:RCo > 0,6 UI /ml (60 %) e di FVIII:C > 0,4 UI/ml (40 %).

Al bisogno

Di norma, per il conseguimento dell'emostasi si raccomanda la somministrazione di 40-80 UI/kg di VWF (VWF:RCo) corrispondenti a 20-40 UI di FVIII:C/kg di peso corporeo.

La somministrazione di una dose iniziale di 80 UI/kg di VWF:RCo può risultare necessaria soprattutto per pazienti con VWF:RCo di Tipo 3 in cui il mantenimento di titoli adeguati di VWF:RCo può richiedere il ricorso a dosi più elevate rispetto alle altre tipologie di VWD.

Prevenzione di emorragie in caso di intervento chirurgico:

Per prevenire un eccessivo sanguinamento durante o dopo un intervento chirurgico la somministrazione deve iniziare 1-2 ore prima dell'intervento stesso.

Una dose adeguata deve poi essere ripetuta ogni 12-24 ore. La dose da somministrare e la durata del trattamento dipendono dalla situazione clinica individuale del paziente, dal tipo e dalla gravità dell'emorragia e dai livelli di VWF:RCo e di FVIII:C.

Quando si usano preparati a base di VWF contenenti il FVIII, il medico deve tener presente che un trattamento protratto può determinare un aumento eccessivo del titolo di FVIII:C. Per evitare un aumento incontrollato di FVIII:C, dopo 24-48 ore di trattamento sarebbe opportuno ridurre la dose e/o aumentare l'intervallo di tempo fra le somministrazioni oppure deve essere preso in considerazione l'uso di un prodotto a base di VWF contenente un basso livello di FVIII.

Trattamento in profilassi

Per la profilassi a lungo termine nei pazienti con VWD, una dose di 25 - 40 UI VWF: RCo /kg di peso corporeo dovrebbe essere considerata con una frequenza di 1-3 volte alla settimana. Nei pazienti con sanguinamenti gastrointestinali o menorragia, intervalli più brevi o dosi più elevate possono essere necessari. La dose e la durata del trattamento dipenderanno dalla condizione clinica del paziente, così come dai suoi livelli plasmatici di VWF:RCo e FVIII:C.

Popolazione pediatrica con VWD

Trattamento del sanguinamento

Di solito 40-80 UI / kg di fattore di von Willebrand (VWF: RCo) corrispondente a 20 - 40 UI FVIII:C /kg di peso corporeo (p.c.) sono raccomandati nei pazienti pediatrici per il trattamento di una emorragia.

Trattamento in profilassi

Pazienti di età compresa tra i 12 e i 18 anni: Il dosaggio è basato sulle stesse linee guida usate per gli adulti.

Pazienti di età <12 anni: Sulla base dei risultati di uno studio clinico in cui i pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni hanno mostrato di avere una minore esposizione del VWF, una dose profilattica di 40 - 80 UI VWF: RCo /kg di peso corporeo da 1 a 3 volte a settimana dovrebbe essere considerata.

La dose e la durata del trattamento dipenderanno dalla condizione clinica del paziente, così come dai suoi livelli plasmatici di VWF:RCo e FVIII:C.

Emofilia A

È importante calcolare la dose utilizzando il numero di UI di FVIII:C specificato.

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della carenza di FVIII, dalla localizzazione e dall'entità dell'emorragia nonché dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero delle unità di fattore VIII da somministrare è espresso in Unità Internazionali UI, con riferimento allo standard concentrato attualmente vigente dell'OMS per prodotti di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma è espressa o in percentuale (relativa al plasma umano normale) o preferibilmente in Unità Internazionali (in conformità allo Standard Internazionale per il FVIII nel plasma).

1 UI di attività di FVIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in 1ml di plasma umano normale.

Trattamento su richiesta

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII è basato sul reperto empirico che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività di fattore VIII nel plasma di circa il 2% dell'attività normale (recupero in vivo 2 UI/dl). La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo [kg] x aumento desiderato di fattore VIII [% o UI/dl] x 0,5.

La quantità e la frequenza delle somministrazioni devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nel singolo caso.

Nel caso dei seguenti episodi emorragici, l'attività del fattore VIII non deve scendere al di sotto del livello di attività plasmatica indicato (in % normale o in UI/dl) nel periodo corrispondente. La tabella seguente può essere impiegata come riferimento per il dosaggio nel caso di eventi emorragici o di interventi chirurgici:

Gravità dell'emorragia / Tipo di intervento chirurgico	Livello richiesto di Fattore VIII (% o UI/dl)	Frequenza delle dosi (ore) / Durata della terapia (giorni)
Emorragia		

Emartrosi in fase iniziale, emorragia intramuscolare o della cavità orale	20 - 40	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per almeno 1 giorno fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Emartrosi più estesa, emorragia intramuscolare o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino alla risoluzione del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore, fino alla cessazione del rischio.
Chirurgia		
Chirurgia minore, estrazioni dentarie incluse	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Chirurgia maggiore	80 – 100 (pre- e postoperatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino al raggiungimento di un'adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno 7 giorni per mantenere una attività di fattore VIII compresa tra il 30-60% (UI/dl).

Monitoraggio del trattamento

Nel corso del trattamento, è consigliabile eseguire un'appropriata determinazione dei livelli di fattore VIII per stabilire la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni ripetute. Singoli pazienti possono presentare variabilità nella propria risposta al fattore VIII, manifestando differenti emivite e livelli di recupero. I dosaggi in base al peso corporeo possono essere adattati in pazienti sottopeso o in sovrappeso. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio della terapia sostitutiva attraverso il controllo dei parametri della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

Trattamento in profilassi

Per la profilassi a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono da 20 a 40 UI di FVIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono rendersi necessari intervalli di somministrazione più brevi o dosi più elevate.

Popolazione pediatrica in emofilia A

Il dosaggio in emofilia A nei bambini e negli adolescenti < 18 anni di età si basa sul peso corporeo ed è pertanto generalmente basato sulle stesse linee guida usate per gli adulti. In alcuni casi possono essere necessari intervalli più brevi tra i dosaggi o dosaggi superiori. La frequenza di somministrazione deve sempre essere orientata all'efficacia clinica nel singolo caso.

Anziani

Per la popolazione anziana non è necessario alcun aggiustamento della dose.