

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voncento 250 IE FVIII / 600 IE vWF (5 ml oplosmiddel), poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Voncento 500 IE FVIII/ 1200 IE vWF (10 ml oplosmiddel), poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Voncento 500 IE FVIII/ 1200 IE vWF (5 ml oplosmiddel), poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Voncento 1000 IE FVIII/ 2400 IE vWF (10 ml oplosmiddel), poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voncento 250 IE FVIII / 600 IE vWF, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Elke flacon met poeder bevat nominaal:

- 250 IE* humane stollingsfactor VIII** (FVIII).
- 600 IE*** humane von Willebrand-factor** (vWF).

Na reconstitutie met de bijgeleverde 5 ml water voor injectie, bevat de oplossing 50 IE/ml FVIII en 120 IE/ml vWF.

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE vWF, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Elke flacon met poeder bevat nominaal:

- 500 IE* humane stollingsfactor VIII** (FVIII).
- 1200 IE*** humane von Willebrand-factor** (vWF).

Na reconstitutie met de bijgeleverde 10 ml water voor injectie, bevat de oplossing 50 IE/ml FVIII en 120 IE/ml vWF.

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE vWF, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Elke flacon met poeder bevat nominaal:

- 500 IE* humane stollingsfactor VIII** (FVIII).
- 1200 IE*** humane von Willebrand-factor** (vWF).

Na reconstitutie met de bijgeleverde 5 ml water voor injectie, bevat de oplossing 100 IE/ml FVIII en 240 IE/ml vWF.

Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE vWF, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Elke flacon met poeder bevat nominaal:

- 1000 IE* humane stollingsfactor VIII** (FVIII).
- 2400 IE*** humane von Willebrand-factor** (vWF).

Na reconstitutie met de bijgeleverde 10 ml water voor injectie, bevat de oplossing 100 IE/ml FVIII en 240 IE/ml vWF.

* De FVIII-sterkte (IE) wordt bepaald via de Europese Farmacopee chromogene gehaltebepaling. De specifieke FVIII-activiteit van Voncento, vóór toevoegen van de stabilisator, is ongeveer 70 IE FVIII/mg proteïne.

** gemaakt van plasma van menselijke donoren

*** De vWF activiteit wordt bepaald aan de hand van de WGO standaard voor vWF. De specifieke vWF-activiteit van Voncento, vóór toevoegen van de stabilisator, is ongeveer 100 IE vWF /mg proteïne.

Hulpstof met bekend effect:

Voncento bevat ongeveer 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) Natrium.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie.
Wit poeder en helder, kleurloos oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voncento kan in alle leeftijdsgroepen worden gebruikt.

Ziekte van von Willebrand (*von Willebrand Disease*, vWD)

Profylaxe en behandeling van hemorragie of chirurgische bloeding bij patiënten met vWD, wanneer desmopressine (DDAVP-)behandeling alleen niet effectief of gecontra-indiceerd is.

Hemofilie A (congenitale FVIII-deficiëntie)

Profylaxe en behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling van vWD en hemofilie A moet gebeuren onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van hemostatische stoornissen.

De beslissing om patiënten met de ziekte van von Willebrand of met hemofilie A thuis te behandelen met dit middel moet worden genomen door de behandelend arts. Hij/zij moet zorgen voor een geschikte training en dient de behandeling regelmatig te evalueren.

De verhouding tussen FVIII:C en vWF:RCo in een injectieflacon is ongeveer 1:2,4.

Monitoring van de behandeling

Tijdens behandeling is een geschikte bepaling van de FVIII-spiegel aanbevolen als richtlijn voor de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde infusies. De respons op FVIII kan van patiënt tot patiënt verschillen, met een verschillende mate van *in-vivo-recovery* en verschillende halfwaardetijden. De op het lichaamsgewicht gebaseerde dosering moet mogelijk worden aangepast bij patiënten met onder- of overgewicht. Met name in het geval van grote chirurgische ingrepen is nauwkeurige controle van de substitutietherapie middels een stollingsanalyse (plasma FVIII-activiteit) essentieel.

Dosering

Ziekte van von Willebrand

Het is belangrijk dat de dosis wordt berekend met vermelding van het gespecificeerde aantal IE vWF:RCo. In het algemeen verhoogt 1 IE/kg vWF:RCo de circulerende spiegel van vWF:RCo met 0,02 IE/ml (2 %).

Spiegels van vWF:RCo van > 0,6 IE/ml (60 %) en van FVIII:C van > 0,4 IE/ml (40 %) moeten bereikt worden.

Behandeling on-demand

Gewoonlijk is 40 – 80 IE/kg von Willebrand-factor (vWF:RCo) bij 20 – 40 IE FVIII:C/kg lichaamsgewicht aanbevolen om hemostase te bereiken.

Een aanvangsdosis van 80 IE/kg vWF:RCo kan nodig zijn, voornamelijk bij patiënten met vWD type 3, bij wie behoud van adequate spiegels een grotere dosis kan vereisen dan bij andere types van vWD.

Preventie van hemorragie in geval van chirurgie

Voor de preventie van een overmatige bloeding tijdens of na chirurgie dient de toediening te starten 1 tot 2 uur vóór de chirurgische ingreep.

De toediening van een geschikte dosis dient elke 12 – 24 uur herhaald te worden. De dosering en de behandelingsduur hangen af van de klinische status van de patiënt, het type en de ernst van de bloeding, en vWF:RCo- en FVIII:C-spiegels.

Bij het gebruik van een vWF geneesmiddel dat FVIII bevat, dient de behandelend arts zich ervan bewust te zijn dat een voortgezette behandeling aanleiding kan geven tot een overmatige stijging van FVIII: C. Teneinde een ongecontroleerde stijging van FVIII:C te vermijden, dient men na 24 – 48 uur behandeling een vermindering in dosis en/of een verlenging van het dosisinterval of het gebruik van een vWF-geneesmiddel met een lage hoeveelheid FVIII te overwegen (zie rubriek 5.2).

Prophylaxe behandeling

Voor lange termijn profylaxe in patiënten met vWD, dient een dosis van 25 - 40 IE vWF:RCo /kg lichaamsgewicht overwogen te worden met een frequentie van 1 tot 3 keer per week. Bij patiënten met gastro-intestinale bloedingen of menorrhagie, kunnen kortere dosis intervallen of hogere dosissen nodig zijn. De dosis en de duur van de behandeling zal afhankelijk zijn van de klinische status van de patiënt, alsook van zijn/haar vWF:RCo en FVIII:C plasma waarden.

Pediatrische patiënten met vWD

Behandeling van bloedingen

Gewoonlijk wordt 40-80 IE / kg van von Willebrand-factor (vWF: RCo), overeenkomstig 20-40 IE FVIII: C / kg lichaamsgewicht, aanbevolen bij kinderen om een bloeding te behandelen.

Prophylaxe behandeling

Patienten van 12 tot 18 jaar oud: Dosering is op dezelfde richtlijnen gebaseerd als voor volwassenen.

Patienten jonger dan 12 jaar: Gebaseerd op de resultaten van een klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten van jonger dan 12 jaar, werd aangetoond dat deze een lagere blootstelling hebben aan vWF. Een prophylactische dosis van 40 – 80 IE vWF:RCo/kg lichaamsgewicht met een frequentie van 1 tot 3 keer per week dient overwogen te worden. (zie sectie 5.2).

De dosis en behandelingsduur zal afhankelijk zijn van de klinische status van de patient, alsook van zijn/haar vWF:RCo en FVIII:C plasma waarden.

Hemofilie A

Het is belangrijk dat de dosis wordt berekend met vermelding van het gespecificeerde aantal IE FVIII:C. De dosering en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van het tekort aan factor VIII, van de plaats en mate van de bloeding en van de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden factor VIII dat toegediend wordt, wordt volgens de huidige standaard van de WGO voor producten met factor VIII-concentraat uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE). Factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal menselijk plasma) of bij voorkeur in Internationale Eenheden (t.o.v. een internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén IE factor VIII-activiteit is gelijk aan de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal menselijk plasma.

Behandeling naar behoefte (on demand)

De berekening van de vereiste dosering factor VIII is gebaseerd op de empirische vaststelling dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de plasma-factor VIII-activiteit met ongeveer 2 % van de normale activiteit (*in-vivo-recovery* 2 IE/dl) verhoogt. De vereiste dosering wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Benodigd aantal eenheden = lichaamsgewicht [kg] x gewenste factor VIII-toename [% of IE/dl] x 0,5.

De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd afgestemd worden op de klinische werkzaamheid bij de individuele patiënt.

Bij de volgende bloedingssituaties mag de factor VIII-activiteit niet lager zijn dan de vermelde plasma-activiteit (in % van de normale waarde of IE/dl) in de betreffende periode. De volgende tabel kan gebruikt worden als hulpmiddel bij de dosering tijdens bloedingsperiodes of operaties:

Mate van bloeding / Soort chirurgische ingreep	Vereiste Factor VIII- waarde (% of IE/dl)	Doseringfrequentie (uren) / Duur van behandeling (dagen)
Bloeding		
Lichte gewrichtsbloeding, spierbloeding of orale bloeding	20 – 40	Infusie elke 12 – 24 uur gedurende ten minste 1 dag herhalen, tot de bloeding zoals aangegeven door pijn is verdwenen of genezing is bereikt.
Grotere gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematomen	30 – 60	Infusie elke 12 – 24 uur gedurende 3 – 4 dagen of langer herhalen tot pijn en acute invaliditeit zijn verdwenen.
Levensbedreigende bloedingen	60 - 100	Infusie elke 8 – 24 uur herhalen tot gevaar is geweken.
Chirurgische ingreep		
Kleine chirurgische ingreep, waaronder tandextractie	30 – 60	Elke 24 uur, ten minste 1 dag totdat genezing is bereikt.
Grote chirurgische ingreep	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Infusie elke 8 – 24 uur herhalen totdat er sprake is van adequate wondgenezing, vervolgens behandeling gedurende ten minste nog eens 7 dagen voortzetten om een factor VIII-activiteit van 30 % - 60 % (IE/dl) te handhaven.

Profylaxe behandeling

Voor een langdurige profylaxe bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met tussenpozen van 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen, met name bij jongere patiënten, kunnen kortere doseringintervallen of hogere doses noodzakelijk zijn.

Pediatrische hemofilie A patiënten

Dosering bij kinderen en adolescenten < 18 jaar met hemofilie A is gebaseerd op lichaamsgewicht en is bijgevolg in het algemeen gebaseerd op dezelfde richtlijnen als voor volwassenen. In sommige gevallen kunnen kortere dosisintervallen of hogere dosissen nodig zijn. De toedieningsfrequentie moet altijd afgestemd worden op de klinische werkzaamheid bij de individuele patiënt.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.2.

Ouderen

Er is geen doseringsaanpassing nodig bij oudere patiënten.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. De oplossing dient langzaam intraveneus geïnfundeerd of geïnjecteerd te worden, met een snelheid die comfortabel is voor de patiënt.

De injectie- of infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 6 ml per minuut. Observeer de patiënt om na te gaan wat zijn onmiddellijke reactie is. Als er een reactie optreedt die te wijten zou kunnen zijn aan de toediening van Voncento, dan moet de infusiesnelheid verminderd worden of moet de infusie gestopt worden afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt (zie ook rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Het wordt sterk aangeraden bij elke toediening van Voncento aan een patiënt de naam en het batchnummer van het product te noteren, om zo de link tussen de patiënt en de batch te behouden.

Overgevoeligheid

Er kunnen allergische overgevoeligheidsreacties optreden. Indien symptomen van overgevoeligheid zich voordoen, moeten patiënten geadviseerd worden het gebruik van het product onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de beginsymptomen van overgevoeligheidsreacties waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, benauwdheid op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie. In geval van shock moet de huidige medische behandeling voor shock toegepast worden.

Virusveiligheid

Standaardmaatregelen om overdracht van infecties door geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma te voorkomen bestaan o.a. uit donorselectie, testen van individuele bloedgiften en plasma pools op specifieke merkers van infecties en het inlassen van doeltreffende productieprocessen voor het

inactiveren/verwijderen van virussen. Desondanks kunnen infectieziekten door de overdracht van infectieuze agentia niet volledig uitgesloten worden bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden verondersteld doeltreffend te zijn voor omhulde virussen zoals het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B (HBV) en hepatitis C (HCV), en voor het niet-omhulde hepatitis A-virus (HAV).

De genomen maatregelen zijn mogelijk van beperkte waarde tegen niet-omhulde virussen zoals parvovirus B19.

Een parvovirus B19-infectie kan zeer ernstig zijn voor zwangere vrouwen (infectie van de foetus), voor personen wiens immuniteit gecompromiteerd is, of voor personen met een verhoogde erythrocytenproductie (bv. hemolytische anemie).

Voor patiënten die herhaaldelijk factor VIII/vWF-producten uit menselijk plasmatoegediend krijgen, dient een geschikte hepatitisvaccinatie (hepatitis A en hepatitis B) te worden overwogen.

Ziekte van von Willebrand

Er is een risico op trombotische complicaties, vooral bij patiënten met gekende klinische en laboratorische risicofactoren. Daarom moeten risicopatiënten nauwkeurig gecontroleerd worden op vroege tekenen van trombose. Profylaxe tegen veneuze trombo-embolie dient ingesteld te worden volgens de huidige aanbevelingen.

Bij gebruik van een vWF-product dat FVIII bevat, moet de behandelend arts zich ervan bewust zijn dat verdere behandeling een excessieve stijging in FVIII:C kan veroorzaken. Bij patiënten die FVIII-bevattende vWF-producten krijgen toegediend, moeten de plasmawaarden van FVIII:C gecontroleerd worden teneinde aanhoudende excessieve FVIII:C plasmawaarden, die een verhoogd risico op trombotische complicaties kan veroorzaken, te voorkomen, en moeten anti-trombotische maatregelen worden overwogen (zie ook rubriek 5.2).

Patiënten met vWD, voornamelijk type 3-patiënten, kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen vWF ontwikkelen. Wanneer de te verwachten vWF:RCo-activiteit plasmawaarden niet worden behaald, of wanneer de bloeding niet gestopt wordt met een passende dosis, moet een geschikte test uitgevoerd worden om te bepalen of een vWF-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge hoeveelheid remmers kan het zijn dat de therapie niet alleen niet werkzaam is maar kan ook anafylactoïde reacties tot gevolg hebben waardoor andere therapeutische opties in overweging genomen moeten worden.

Hemofilie A

Remmers

De vorming van neutraliserende antilichamen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prostollingsactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma.. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 50 behandelingsdagen, maar levenslang aanhoudt hoewel het risico slechts soms tot uiting komt.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat defactor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII remmers.

Cardiovasculaire voorvallen

Bij patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren kan een substitutiebehandeling met factor VIII het cardiovasculaire risico verhogen.

Kathetergerelateerde complicaties

Indien een centraal-veneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico van centraal-veneuze lijn-gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter.

Natriumgehalte

Verpakkingsvormen met 250 IE FVIII/600 IE vWF (5 ml oplosmiddel) en 500 IE FVIII/1200 IE vWF (5 ml oplosmiddel): bevatten tot 14,75 mg (0,64 mmol) natrium per flacon, overeenkomend met 0,74% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Verpakkingsvormen met 500 IE FVIII/1200 IE vWF (10 ml oplosmiddel) en 1000 IE FVIII/2400 IE vWF (10 ml oplosmiddel): bevatten tot 29,50 mg (1,28 mmol) natrium per flacon, overeenkomend met 1,48% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen gelden zowel voor volwassenen als voor pediatrische patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties tussen vWF en FVIII en andere geneesmiddelen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen voortplantingsonderzoeken met Voncento uitgevoerd bij dieren.

Ziekte van von Willebrand

Er is geen ervaring beschikbaar met betrekking tot de behandeling van zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Voncento mag alleen toegediend worden bij zwangere vrouwen met vWF-deficiëntie of vrouwen met vWF-deficiëntie die borstvoeding geven als het duidelijk geïndiceerd is, waarbij er rekening mee moet worden gehouden dat bij die patiënten tijdens de bevalling een verhoogd risico op bloedingen bestaat.

Hemofilie A

Aangezien hemofilie A zelden voorkomt bij vrouwen is er geen ervaring beschikbaar met betrekking tot de behandeling tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding. Bijgevolg dient Voncento alleen toegediend te worden aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven als het duidelijk is geïndiceerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen data over vruchtbaarheid beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Voncento heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens behandeling met Voncento kunnen de volgende bijwerkingen optreden: overgevoeligheds- of allergische reacties, trombo-embolische voorvallen, pyrexie, hoofdpijn, dysgeusie en abnormale resultaten bij de leverfunctietests. Bovendien kunnen de patiënten remmers tegen FVIII en vWF ontwikkelen.

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De onderstaande tabel is opgesteld volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen.

De volgende frequenties zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

MedDRA-systeem orgaanklasse	Bijwerking *	Frequentie
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Factor VIII-remming	Soms (PTP's)** Zeer vaak (PUP's)**
	vWF-remmers	Niet bekend ***
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (met inbegrip van tachycardie, pijn op de borst, borstongemak en rugpijn)	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie	Soms
Bloedvataandoeningen	Trombo-embolische voorvallen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts	Vaak
	Hoofdpijn	Zeer vaak
Onderzoeken	Leverfunctietesten abnormaal	Soms

* Bijwerkingen beoordeeld als zijnde gerelateerd aan de toediening van Voncento.

** De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten.

*** Waargenomen bij postmarketing toezicht, niet waargenomen in klinische studies.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid (allergische reacties)

Overgevoeligheid of allergische reacties (met inbegrip van angio-oedeem, branderig en prikkelend gevoel op de plaats van infusie, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, benauwdheid op de borst (met inbegrip van pijn op de borst en borstongemak), rugpijn, tintelend gevoel, braken, piepende ademhaling) werden waargenomen en kunnen in sommige gevallen overgaan in ernstige anafylaxie (shock inbegrepen).

FVIII-remmers

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder Voncento, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, kan dit zich uiten in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliecentrum.

vWF-remmers

Patiënten met vWD, voornamelijk type 3-patiënten, kunnen neutraliserende antilichamen (remmers) tegen vWF ontwikkelen. Indien dergelijke remmers voorkomen, zal de toestand zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. Dit zijn precipiterende antilichamen en deze kunnen gepaard gaan met anafylactische reacties. Bijgevolg dienen patiënten die een anafylactische reactie ervaren te worden gecontroleerd op de aanwezigheid van een remmer. In alle gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliecentrum.

Trombo-embolische voorvallen

Bij patiënten met vWD is er een risico op trombo-embolische voorvallen, met name bij patiënten met bekende klinische of laboratorium risicofactoren. Bij patiënten die FVIII-bevattende vWF-producten krijgen toegediend, kunnen voortdurende excessieve FVIII:C-plasmawaarden het risico op trombo-embolische voorvallen verhogen (zie ook rubriek 4.4).

Voor veiligheid met betrekking tot overdraagbare agentia, zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen worden verwacht hetzelfde te zijn als bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)

4.9 Overdosering

In klinische studies zijn vijf gevallen van overdosering waargenomen. Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij deze patiënten.

Het risico op trombo-embolische voorvallen kan niet uitgesloten worden in geval van een ernstige overdosering, in het bijzonder bij vWD-patiënten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica: bloedstollingsfactoren, combinatie van von Willebrand-factor en stollingsfactor VIII, ATC-code: B02BD06.

Ziekte van von Willebrand

Exogeen toegediende vWF afkomstig uit menselijk plasma gedraagt zich op dezelfde wijze als endogeen vWF.

Toediening van vWF corrigeert hemostatische abnormaliteiten bij patiënten die lijden aan vWF-deficiëntie (vWD) op 2 niveaus:

- vWF herstelt de hechting van bloedplaatjes aan het vasculair subendotheel op de plaats van de vaatwandbeschadiging (aangezien het zowel aan het vasculair subendotheel bindt als aan de membraan van bloedplaatjes). Dit leidt tot primaire hemostase zoals aangetoond door de verkorte bloedingstijd. Het effect treedt onmiddellijk op en het is bekend dat dit voornamelijk afhangt van het polymerisatiegehalte van het proteïne.
- vWF bewerkstelligt een vertraagde correctie van het geassocieerde FVIII-tekort. Intraveneus toegediend, bindt vWF met endogeen FVIII (zoals normaal aangemaakt door de patiënt). Door het stabiliseren van FVIII vermijdt het een snelle afbraak van deze factor. Hierdoor herstelt toediening van zuiver vWF (vWF-product met een lage hoeveelheid FVIII) de FVIII:C-waarde na de eerste infusie tot een normale waarde, als een soort nevenwerking en dit met een klein uitstel.
- Toediening van een FVIII:C-bevattend vWF-geneesmiddel herstelt het FVIII:C-gehalte onmiddellijk na de eerste infusie tot een normale waarde.

Hemofilie A

Exogeen toegediende FVIII afkomstig uit menselijk plasma gedraagt zich op dezelfde wijze als endogeen FVIII.

Het FVIII/vWF-complex bestaat uit twee moleculen (FVIII en vWF) met verschillende fysiologische functies. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt FVIII aan vWF in de bloedbaan van de

patiënt. Geactiveerde FVIII werkt als een cofactor voor geactiveerde factor IX en versnelt de omzetting van factor X naar geactiveerde factor X. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Fibrinogeen wordt omgezet in fibrine door de werking van trombine en een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling veroorzaakt door verlaagde FVIII-spiegels, en resulterend in ernstige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van een ongeluk of chirurgische ingreep. Door substitutietherapie wordt de FVIII-spiegel in plasma verhoogd waardoor tijdelijk het factortekort wordt gecorrigeerd en de bloedingsneiging wordt verholpen.

Belangrijk, de jaarlijkse bloedingsratio (*annualized bleeding rate*, ABR) is niet vergelijkbaar tussen verschillende factorconcentraten en tussen verschillende klinische onderzoeken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ziekte van von Willebrand

De farmacokinetiek van Voncento werd geëvalueerd bij vWD patiënten in een niet-bloedende toestand.

In een farmacokinetische studie met 12 proefpersonen ≥ 12 jaar, werden de volgende farmacokinetische karakteristieken geobserveerd voor vWF:RCo, vWF:Ag, vWF:CB and FVIII:C:

	vWF:RCo			vWF:Ag			vWF:CB			FVIII:C		
Parameter	N	mediaan	bereik	N	mediaan	bereik	N	mediaan	bereik	N	mediaan	bereik
Incrementeel herstel (IE/mL)/(IE/kg)	12	0,017	0,012-0,021	12	0,018	0,013-0,022	12	0,022	0,015-0,025	12	0,027	0,016-0,036
Halfwaardetijd (u)	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 (u*IE/mL)	12	14,46	8,56-37,99	12	33,10	22,65-64,68	12	24,32	14,83-41,14	11	27,85	13,15-66,82
MRT (u)	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} (IE/mL)	12	1,48	0,93-3,36	12	2,04	1,52-3,66	12	1,60	1,04-2,66	12	1,00	0,57-1,32
T _{max} (u)	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} (IE/mL)	12	0,02	0,00-0,03	12	0,10	0,02-0,17	12	0,05	0,02-0,09	12	0,14	0,03-0,59
Totale klaring (mL/(u*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 = oppervlakte onder de curve; C_{max} = maximale plasmaconcentratie; C_{min} = minimale plasmaconcentratie; IE = Internationale Eenheid; MRT = *mean residence time*; N = aantal proefpersonen; t_{max} = tijd tot bereiken plasmapijkewaarden; V_{ss} = distributievolumen bij steady state; vWF:Ag = von Willebrand-factor:Antigeen; vWF:CB = von Willebrand-factor:Collageenbinding; vWF:RCo = von Willebrand-factor:Ristocetin Cofactor, FVIII:C = Factor VIII:Coagulant

De relatieve hoeveelheid vWF met hoog molecuulgewicht in Voncento is gemiddeld 86% van die in normaal menselijk plasma.

Hemofilie A

De farmacokinetiek van Voncento werd geëvalueerd bij hemofilie A in een niet-bloedende toestand.

In een farmacokinetische studie met 16 proefpersonen ≥ 12 jaar werden de volgende farmacokinetische karakteristieken geobserveerd voor FVIII:C:

Parameter	FVIII:C		
	N	mediaan	bereik
Incrementeel herstel (IE/ml)/(IE/kg)	16	0,021	0,011-0,032
Halfwaardetijd (u)	16	13,74	8,78-18,51
AUC ₀₋₄₈ (u*IE/ml)	16	13,09	7,04-21,79
MRT (u)	16	16,62	11,29-26,31
C _{max} (IE/ml)	16	1,07	0,57-1,57
T _{max} (u)	16	0,50	0,42-4,03
C _{min} (IE/ml)	16	0,06	0,02-0,11
Totale klaring (ml/(u*kg))	16	3,82	2,30-7,11
V _{ss} (ml/kg)	16	61,2	35,1-113,1

AUC = oppervlakte onder de curve; C_{max} = maximale plasmaconcentratie; C_{min} = minimale plasmaconcentratie; IE = Internationale Eenheid; MRT = *mean residence time*; N = aantal proefpersonen; t_{max} = tijd tot bereiken plasmapijkwaarden; V_{ss} = distributievolume bij steady state; FVIII:C = Factor VIII:Coagulant

Pediatrische patiënten

Ziekte van von Willebrand

De farmacokinetische gegevens in pediatrische patiënten met von Willebrand zijn gelijkaardig aan deze geobserveerd bij de volwassen populatie.

FK van enkelvoudige dosis van 80 IE vWF:RCo/kg lichaamsgewicht werd geëvalueerd in pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar met ernstige vWD (zie onderstaande tabel). Na de infusie werden onmiddellijk piekconcentraties van vWF merkers (vWF:RCo, vWF:Ag, en vWF:CB) en FVIII:C met een mediaan IH van 0.012 – 0.016 (IE/ml)/(IE/kg) voor vWF merkers en 0.018-0.020 (IE/ml)/(IE/kg) voor FVIII:C. De mediane halfwaarde tijd van de vWF merkers was tussen 10.00 en 13.48 u terwijl FVIII:C een langere halfwaardetijd had tussen 11.40 en 19.54u, als gevolg van een plateau-effect dat het netto effect kan vertegenwoordigen van afnemende exogene FVIII spiegels in combinatie met toenemende endogene FVIII spiegels. FK parameters van de herhaalde FK evaluatie was gelijkaardig aan deze van de initiële FK. De blootstelling aan en dispositie van Voncento waren vergelijkbaar bij patiënten jonger dan 6 jaar en patiënten tussen de 6 en 12 jaar.

Baseline-aangepaste initiële FK parameters van vWF en FVIII:C in patiënten <6 (N=9) en 6-12 jaar oud (N=5).

Parameter	vWF:RCo				vWF:Ag				vWF:CB				FVIII:C			
	N	mediaan (bereik)	N	mediaan (bereik)	N	mediaan (bereik)	N	mediaan (bereik)	N	mediaan (bereik)	N	mediaan (bereik)	N	mediaan (bereik)	N	mediaan (bereik)
	<6 years		6-12 years		<6 years		6-12 years		<6 years		6-12 years		<6 years		6-12 years	
Incrementeel herstel (IE/ml)/(IE/kg)	9	0,012 (0,009- 0,017)	5	0,016 (0,009- 0,017)	9	0,014 (0,007- 0,016)	5	0,015 (0,014- 0,022)	9	0,014 (0,009- 0,017)	5	0,014 (0,010- 0,016)	8	0,018 (0,012- 0,048)	5	0,020 (0,008- 0,026)
Halfwaardetijd (u)	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 (u*IE/ml)	9	7,40 (4,26- 17,71)	5	10,44 (3,11- 15,85)	9	19,41 (11,71- 34,55)	5	21,75 (18,72- 27,77)	9	15,49 (11,10- 25,30)	5	16,46 (12,84- 19,63)	8	15,45 (8,25- 32,36)	5	19,81 (1,47- 34,82)
MRT (u)	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} (IE/ml)	9	1,06 (0,69- 1,35)	5	1,30 (0,71- 1,34)	9	1,66 (1,22- 1,92)	5	1,79 (1,44- 2,50)	9	1,44 (1,13- 1,93)	5	1,28 (1,23- 1,83)	8	0,71 (0,46- 1,46)	5	0,57 (0,33- 0,96)
T _{max} (u)	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)
Totale klaring (ml/(u*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 = oppervlakte onder de curve; C_{max} = maximale plasmaconcentratie; IE = Internationale Eenheid; MRT = *mean residence time*; N = aantal proefpersonen; t_{max} = tijd tot bereiken plasmapijkwaarden; V_{ss} = distributievolume bij steady state; vWF:Ag = von Willebrand-factor:Antigeen; vWF:CB = von Willebrand-factor:Collageenbinding; vWF:RCo = von Willebrand-factor:Ristocetin Cofactor, FVIII:C = Factor VIII:Coagulant

Hemofilie A

FK van enkelvoudige dosis van 50 IE FVIII/kg lichaamsgewicht werd geëvalueerd in 31 pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar met Hemofilie A (zie onderstaande tabel). Na de infusie werden onmiddellijk piekconcentraties van FVIII:C bereikt met een mediaan IH van ongeveer 0,016 (IE/ml)/(IE/kg) voor FVIII:C. De mediane halfwaardetijd van FVIII:C was ongeveer 10u. FK parameters van de herhaalde FK evaluatie waren gelijkaardig aan die van de initiële FK. De blootstelling aan en dispositie van Voncento waren vergelijkbaar bij patiënten jonger dan 6 jaar en patiënten tussen de 6 en 12 jaar.

Baseline-aangepaste initiële FK parameters van FVIII:C in patiënten <6 (N=15) en 6-12 jaar oud (N=16)

	FVIII:C					
Parameter	N	mediaan	bereik	N	mediaan	bereik
	<6 jaar			6-12 jaar		
Incrementeel herstel (IE/ml)/(IE/kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Halfwaardetijd (u)	15	9,62	7,75-18,20	16	10,00	8,89-12,50
AUC ₀₋₄₈ (u*IE/ml)	15	8,23	3,96-11,04	16	9,90	6,17-17,62
MRT (u)	15	13,51	7,95-17,38	16	13,89	12,11-17,07
C _{max} (IE/ml)	15	0,75	0,46-0,94	16	0,84	0,51-1,21
T _{max} (u)	15	0,58	0,53-0,58	16	0,58	0,50-1,00
Totale klaring (ml/(u*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 = oppervlakte onder de curve; C_{max} = maximale plasmaconcentratie; C_{min} = minimale plasmaconcentratie, IE = Internationale Eenheid; MRT = *mean residence time*; N = aantal proefpersonen; t_{max} = tijd tot bereiken plasmapijkewaarden; V_{ss} = distributievolumen bij steady state; FVIII:C = Factor VIII:Coagulant

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voncento bevat FVIII en vWF als actieve bestanddelen. Zij zijn afgeleid van menselijk plasma en gedragen zich als endogene bestanddelen van plasma. Preklinische studies met herhaalde dosering (chronische toxiciteit, carcinogeniteit en mutageniteit) zijn niet aanvaardbaar met conventionele diermodellen wegens de ontwikkeling van antilichamen na toediening van heterologe menselijke eiwitten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder
Calciumchloride
Humaan albumine
Natriumchloride
Natriumcitraat
Sucrose
Trometamol

Oplosmiddel
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen, verdunningsmiddelen of oplosmiddelen gemengd worden, behalve deze vermeld in rubriek 6.1.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond van 8 uur bij kamertemperatuur (beneden 25°C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, dan zijn de bewaartermijn en -condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. .

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voncento 250 IE FVIII / 600 IE vWF, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Poeder (250 IE/600 IE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (rubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I glas), met een stop (rubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

Elke verpakking bevat:

- 1 injectieflacon met poeder
- 1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie
- 1 overhevelsysteem met filter 20/20

Een binnenste doos met:

- 1 wegwerp injectiespuit van 10 ml
- 1 vlindernaald = aderpunctieset
- 2 desinfectiedoekjes
- 1 pleisterverband (niet steriel)

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE vWF, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Poeder (500 IE/1200 IE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (rubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

10 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I glas), met een stop (rubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

Elke verpakking bevat:

- 1 injectieflacon met poeder
- 1 injectieflacon met 10 ml water voor injectie
- 1 overhevelsysteem met filter 20/20

Een binnenste doos met:

- 1 wegwerp injectiespuit van 10 ml
- 1 vlindernaald = aderpunctieset
- 2 desinfectiedoekjes
- 1 pleisterverband (niet steriel)

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE vWF, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Poeder (500 IE/1200 IE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (rubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I glas), met een stop (rubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

Elke verpakking bevat:

- 1 injectieflacon met poeder
- 1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie
- 1 overhevelsysteem met filter 20/20

Een binnenste doos met:

- 1 wegwerp injectiespuit van 10 ml
- 1 vlindernaald = aderpunctieset
- 2 desinfectiedoekjes
- 1 pleisterverband (niet steriel)

Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE vWF, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Poeder (1000 IE/2400 IE) in een injectieflacon (type I glas), met een stop (rubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

10 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I glas), met een stop (rubber), een schijfje (plastic) en een dop (aluminium).

Elke verpakking bevat:

- 1 injectieflacon met poeder
- 1 injectieflacon met 10 ml water voor injectie
- 1 overhevelsysteem met filter 20/20

Een binnenste doos met:

- 1 wegwerp injectiespuit van 10 ml
- 1 vlindernaald = aderpunctieset
- 2 desinfectiedoekjes
- 1 pleisterverband (niet steriel)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

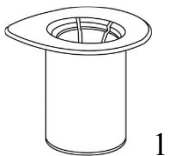
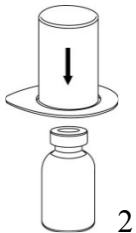
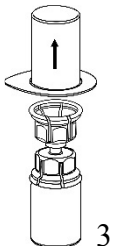
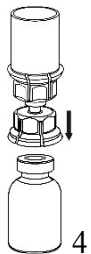
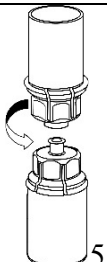
Algemene instructies

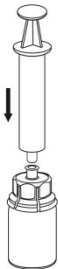
De oplossing moet helder of licht opaalachtig zijn. Na filtratie/opzuigen (zie hieronder) moet het bereide product visueel gecontroleerd worden op deeltjes en verkleuring alvorens toe te dienen. Gebruik geen oplossing die er troebel uitziet of vlokken of deeltjes bevat.

Het bereiden en opzuigen dient onder aseptische omstandigheden te gebeuren.

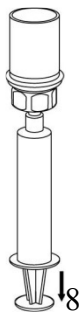
Bereiding

Breng het oplosmiddel op kamertemperatuur. Zorg ervoor dat de doppen van beide injectieflacons verwijderd zijn en dat de rubber stoppen met een antiseptische oplossing behandeld en droog zijn alvorens de Mix2Vial verpakking te openen.

	1. Open de Mix2Vial-verpakking door de folie los te maken. Haal de Mix2Vial niet uit de blisterverpakking!
	2. Plaats de flacon met oplosmiddel op een vlakke, schone ondergrond en houd de flacon goed vast. Pak de Mix2Vial samen met de blisterverpakking en druk het uiteinde van de blauwe adapter recht naar beneden door de rubber stop van de flacon met het oplosmiddel.
	3. Verwijder zorgvuldig de blisterverpakking van de Mix2Vial-set door de rand vast te houden en recht omhoog te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking en niet de Mix2Vial-set verwijdert.
	4. Plaats de productflacon op een vlakke en stevige ondergrond. Draai de flacon met oplosmiddel die verbonden is met de Mix2Vial-set om en druk het uiteinde van de transparante adapter recht naar beneden door de rubber stop van de productflacon. Het oplosmiddel zal vanzelf overvloeien in de productflacon.
	5. Neem met één hand de flacon van de Mix2Vial-set met het product en met de andere hand de flacon met het oplosmiddel en schroef de set, tegen de wijzers van de klok in draaiend, voorzichtig in twee delen los om overmatige schuimvorming tijdens het oplossen van het product te vermijden. Voer de flacon van het oplosmiddel samen met de daarop bevestigde, blauwe Mix2Vial-adapter af.
	6. Zwenk de productflacon waarop de transparante adapter is bevestigd, voorzichtig heen en weer totdat het product geheel is opgelost. Niet schudden.

 7	7. Zuig lucht op in een lege, steriele spuit. Plaats de productflacon rechtop en verbind de spuit met de Luer Lock fitting van de Mix2Vial door met de wijzers van de klok mee te draaien. Spuit lucht in de productflacon.
--	--

Opzuigen en toediening

 8	8. Draai het hele systeem om terwijl u de zuiger ingedrukt houdt en trek de inhoud van de flacon op in de spuit door de zuiger zachtjes terug te trekken.
 9	9. Nu de oplossing is overgeheveld naar de spuit, houdt u de cilinder van de spuit goed vast (met de zuiger naar beneden gericht) en maakt u de transparante Mix2Vial-adapter van de spuit los door tegen de wijzers van de klok in te draaien.

Voor injectie van Voncento mag enkel de bijgeleverde administratieset worden gebruikt aangezien de behandeling kan falen door FVIII-adsorptie aan de binnenwanden van sommige injectie/infusieapparaten.

In het geval dat grotere hoeveelheden Voncento toegediend moeten worden, is het mogelijk meerdere flacons samen te voegen in een in de handel te verkrijgen infuusset (bijv. een spuitpomp voor intraveneuze toediening van geneesmiddelen). In dat geval mag de aanvankelijk gereconstitueerde oplossing van Voncento niet verder worden verdund.

Toedienen door langzame intraveneuze injectie of infusie (zie rubriek 4.2.) en zorg ervoor dat er geen bloed in de gevulde injectiespuit terechtkomt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring Strasse 76
35041 Marburg
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 augustus 2013
Datum van laatste verlenging: 26 april 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME
STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stoffen

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3014 Bern
Zwitserland

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in.

Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-aanpassing samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKINGMOETEN WORDEN VERMELD
kartonnen doosje 250 IE/600 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voncento 250 IE FVIII/600 IE VWF (5 ml oplosmiddel) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

humane stollingsfactor VIII/humane von Willebrand-factor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Humane stollingsfactor VIII 250 IE

Humane von Willebrand-factor 600 IE

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Andere ingrediënten: calciumchloride, humaan albumine, natriumchloride, natriumcitraat, sucrose, trometamol. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

1 injectieflacon met poeder

1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie

1 overhevelsysteem met filter 20/20

Een binnenste doos met:

1 wegwerp injectiespuit van 10 ml

1 vlindernaald = aderpunctieset

2 desinfectie doekjes

1 pleisterverband (niet steriel)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/857/001

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Voncento 250 IE/600 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
poederflacon 250 IE/600 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Voncento 250 IE FVIII/600 IE VWF poeder voor oplossing voor injectie/infusie.
Voor IV toediening

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>
--

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

stollingsfactor VIII 250 IE
von Willebrand-factor 600 IE

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
etiket oplosmiddelflacon 5 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Water voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKINGMOETEN WORDEN VERMELD
kartonnen doosje 500 IE/1200 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voncento 500 IE FVIII/1200 IE VWF (10 ml oplosmiddel) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Humane stollingsfactor VIII 500 IE
Humane von Willebrand-factor 1200 IE

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Andere ingrediënten: calciumchloride, humaan albumine, natriumchloride, natriumcitraat, sucrose, trometamol. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

1 injectieflacon met poeder
1 injectieflacon met 10 ml water voor injectie
1 overhevelsysteem met filter 20/20
Een binnenste doos met:
1 wegwerp injectiespuit van 10 ml
1 vlindernaald = aderpunctieset
2 desinfectie doekjes
1 pleisterverband (niet steriel)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/13/857/002

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Voncento 500 IE/1200 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD poederflacon 500 IE/1200 IE
--

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)
--

Voncento 500 IE FVIII/1200 IE VWF poeder voor oplossing voor injectie/infusie.
Voor IV toediening

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>
--

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

stollingsfactor VIII 500 IE
von Willebrand-factor 1200 IE

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
etiket oplosmiddelflacon 10 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Water voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKINGMOETEN WORDEN VERMELD
kartonnen doosje 500 IE/1200 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voncento 500 IE FVIII/1200 IE VWF (5 ml oplosmiddel) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Humane stollingsfactor VIII 500 IE
Humane von Willebrand-factor 1200 IE

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Andere ingrediënten: calciumchloride, humaan albumine, natriumchloride, natriumcitraat, sucrose, trometamol. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

1 injectieflacon met poeder
1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie
1 overhevelsysteem met filter 20/20
Een binnenste doos met:
1 wegwerp injectiespuit van 10 ml
1 vlindernaald = aderpunctieset
2 desinfectie doekjes
1 pleisterverband (niet steriel)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/13/857/003

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Voncento 500 IE/1200 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD poederflacon 500 IE/1200 IE
--

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)
--

Voncento 500 IE FVIII/1200 IE VWF poeder voor oplossing voor injectie/infusie.
Voor IV toediening.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>
--

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

stollingsfactor VIII 500 IE
von Willebrand-factor 1200 IE

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
etiket oplosmiddelflacon 5 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Water voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKINGMOETEN WORDEN VERMELD
kartonnen doosje 1000 IE/2400 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voncento 1000 IE FVIII/2400 IE VWF (10 ml oplosmiddel) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Humane stollingsfactor VIII 1000 IE
Humane von Willebrand-factor 2400 IE

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Andere ingrediënten: calciumchloride, humaan albumine, natriumchloride, natriumcitraat, sucrose, trometamol. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

1 injectieflacon met poeder
1 injectieflacon met 10 ml water voor injectie
1 overhevelsysteem met filter 20/20
Een binnenste doos met:
1 wegwerp injectiespuit van 10 ml
1 vlindernaald = aderpunctieset
2 desinfectie doekjes
1 pleisterverband (niet steriel)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/13/857/004

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Voncento 1000 IE/2400 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD poederflacon 1000 IE/2400 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)
--

Voncento 1000 IE FVIII/2400 IE VWF poeder voor oplossing voor injectie/infusie.
Voor IV toediening

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>
--

LOT

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

stollingsfactor VIII 1000 IE
von Willebrand-factor 2400 IE

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
etiket oplosmiddelflacon 10 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Water voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

LOT

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD kartonnen doosje toedieningsset (binnenste doos)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Toedieningsset

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(Fen)
--

-niet van toepassing-

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

-niet van toepassing-

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

-niet van toepassing-

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

-niet van toepassing-

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN
--

-niet van toepassing-

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

-niet van toepassing-

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring
--

-niet van toepassing-

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

-niet van toepassing-

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

-niet van toepassing-

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

-niet van toepassing-

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

-niet van toepassing-

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

-niet van toepassing-

16. INFORMATIE IN BRAILLE

-niet van toepassing-

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Voncento 250 IE FVIII/600 IE vWF (5 ml oplosmiddel) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Voncento 500 IE FVIII/1200 IE vWF (10 ml oplosmiddel) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Voncento 500 IE FVIII/1200 IE vWF (5 ml oplosmiddel) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

Voncento 1000 IE FVIII/2400 IE vWF (10 ml oplosmiddel) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie

humane stollingsfactor VIII,
humane von Willebrand-factor

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Voncento en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Voncento en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel is gemaakt uit menselijk plasma (het vloeibare gedeelte van het bloed) en bevat de actieve bestanddelen humane stollingsfactor VIII (FVIII) en humane von Willebrand-factor (vWF).

Voncento wordt gebruikt voor alle leeftijdsgroepen voor het voorkomen en het behandelen van bloedingen veroorzaakt door een tekort aan vWF bij de ziekte van von Willebrand (vWD) of een tekort aan factor VIII bij hemofilie A. Voncento wordt alleen gebruikt als een behandeling met een ander geneesmiddel, desmopressine, niet doeltreffend is bij gebruik alleen of niet kan worden gegeven.

Von Willebrand-factor en factor VIII zijn betrokken bij de bloedstolling. Een tekort aan een van deze factoren maakt dat het bloed niet vlug genoeg stolt waardoor er een verhoogde neiging tot bloeden ontstaat. Het vervangen van von Willebrand-factor en factor VIII door Voncento zal het stollingsmechanisme tijdelijk herstellen.

Aangezien Voncento zowel FVIII als vWF bevat, is het belangrijk te weten welke factor u het meest nodig heeft. Als u hemofilie A heeft, zal uw arts u Voncento voorschrijven met vermelding van het aantal eenheden FVIII. Als u de ziekte van von Willebrand heeft, zal uw arts u Voncento voorschrijven met vermelding van het aantal eenheden vWF.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Traceerbaarheid

Het is sterk aan te raden dat u bij elke toediening van Voncento de datum van toediening en het batchnummer van het product noteert in uw behandelboekje, net zoals het geïnjecteerde volume.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Allergische (overgevoeligheds-) reacties zijn mogelijk. **Indien symptomen van overgevoeligheid optreden, moet u onmiddellijk stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel en contact opnemen met uw arts.** Uw arts moet u informeren over de **eerste symptomen van overgevoelighedsreacties**, waaronder netelroos, uitgebreide huiduitslag, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, bloeddrukdalend en anafylaxie (een hevige allergische reactie die ernstige ademhalingsproblemen of duizeligheid kan veroorzaken).
- De vorming van **remmers** (antistoffen) is een bekende complicatie die kan optreden bij behandeling met alle geneesmiddelen met factor VIII. Deze remmers verhinderen - vooral in grote getalen - dat de behandeling goed werkt. U of uw kind zal dan ook zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van deze remmers. Als uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle gehouden wordt met Voncento, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- Als u een hartziekte heeft of als u risico heeft op een hartziekte, moet u dit aan uw arts of apotheker vertellen.
- Indien u voor de toediening van Voncento een centraal-veneuze lijn nodig heeft, moet uw arts rekening houden met de risico's van complicaties die verband houden met een centraal-veneuze lijn, zoals plaatselijke infecties, bacteriën in het bloed (bacteriëmie) en de vorming van een bloedstolsel in het bloedvat (trombose) waarin de katheter is geplaatst.

Ziekte van von Willebrand

Indien u een verhoogd risico heeft op de vorming van bloedstolsels, moet u worden gecontroleerd op de eerste symptomen van trombose (bloedklontering). Uw arts dient dan een preventieve therapie ter voorkoming van trombose te geven.

Virale veiligheid

Wanneer geneesmiddelen zijn gemaakt uit menselijk bloed of plasma, worden door de fabrikant bepaalde maatregelen genomen om te voorkomen dat er infecties worden overgebracht op de patiënt. Hieronder vallen:

- zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonoren om te verzekeren dat mensen met een verhoogde kans om drager te zijn van infecties worden uitgesloten,
- het testen van elke bloeddonatie en verzamelde hoeveelheden plasma (plasmapool) op tekenen van virussen/infecties,
- het invoegen van stappen in het productieproces van het bloed of plasma om virussen te inactiveren of te verwijderen.

Ondanks deze maatregelen kan de mogelijkheid niet volledig worden uitgesloten dat bij gebruik van geneesmiddelen die zijn gemaakt uit menselijk bloed of plasma infecties worden overgedragen. Dit geldt ook voor onbekende of nieuwe virussen en voor andere soorten infecties.

De genomen maatregelen gelden als werkzaam tegen zogenaamde omhulde virussen, zoals het humane immunodeficiëntievirus (HIV, het virus dat aids veroorzaakt), het hepatitis B-virus en het hepatitis C-virus (veroorzaakt leverontsteking) en tegen het niet-omhulde hepatitis A-virus (veroorzaakt ook leverontsteking).

Tegen andere niet-omhulde virussen, zoals het parvovirus B19, zijn deze maatregelen mogelijk van beperkte waarde.

Een infectie met het parvovirus-B19 kan ernstig zijn

- voor zwangere vrouwen (er is risico op infectie van het ongeboren kind) en
- bij mensen met een verminderde afweer of met een verhoogde productie van rode bloedcellen door een bepaald type bloedarmoede (bv. sikkelcelanemie of hemolytische anemie).

Bij regelmatig/herhaald gebruik van producten die zijn afgeleid van menselijk plasma zoals Voncento, kan uw arts een vaccinatie tegen hepatitis A en B aanbevelen.

Indien u voor de toediening van Voncento een centraal-veneuze lijn nodig heeft, moet uw arts rekening houden met de risico's van complicaties die verband houden met een centraal-veneuze lijn, zoals plaatselijke infecties, bacteriën in het bloed (bacteriëmie) en de vorming van een bloedstolsel in het bloedvat (trombose) waarin de katheter is geplaatst.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen gelden voor kinderen en adolescenten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- Gebruikt u naast Voncento nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Voncento mag tijdens de zwangerschap en bij borstvoeding uitsluitend worden toegediend indien het gebruik duidelijk aangewezen is.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Voncento heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Voncento bevat natrium

De verpakkingsvormen 250 IE FVIII/600 IE vWF (5 ml oplosmiddel) en 500 IE FVIII/1200 IE vWF (5 ml oplosmiddel) bevatten maximaal 14,75 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon. Dit komt overeen met 0,74% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

De verpakkingsvormen 500 IE FVIII/1200 IE vWF (10 ml oplosmiddel) en 1000 IE FVIII/2400 IE vWF (10 ml oplosmiddel) bevatten maximaal 29,50 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon. Dit komt overeen met 1,48% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw behandeling moet worden gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van bloedstollingsziekten.

Als uw arts denkt dat u Voncento zelf kunt toedienen, zal hij of zij u gepaste instructies geven. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosering

De hoeveelheid von Willebrand-factor en factor VIII die u nodig heeft en de duur van de behandeling zijn afhankelijk van:

- de ernst van uw ziekte,
- de plaats en ernst van de bloeding,
- de klinische toestand van de patiënt,
- uw lichaamsgewicht.

(zie ook de rubriek “*De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*”).

Indien u Voncento thuis dient te gebruiken, zal uw arts u tonen hoe u de injectie moet toedienen en hoeveel u dient te gebruiken.

Volg de richtlijnen van de arts.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De dosering bij kinderen en adolescenten < 18 jaar is gebaseerd op het lichaamsgewicht en is dus gebaseerd op dezelfde instructies als voor volwassenen. In sommige gevallen, voornamelijk bij jonger patiënten, kunnen hogere dosissen vereist zijn.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

In klinische studies zijn vijf gevallen van overdosering waargenomen. Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij deze patiënten

Bij toediening van een ernstige overdosering kan echter het risico op de vorming van bloedklonters (trombose) niet worden uitgesloten, vooral bij patiënten met vWD.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Dien de volgende dosis meteen toe en zet de behandeling met regelmatige intervallen voort zoals aangeraden door uw arts.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop het gebruik van dit middel niet zonder uw arts te raadplegen.

Bereiding en toediening

Algemene instructies

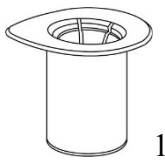
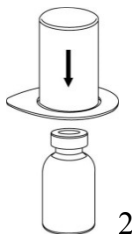
- Het mengen van het poeder met het oplosmiddel (vloeistof) en het opzuigen uit de flacon dient onder aseptische omstandigheden te gebeuren.
- Voncento mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, verdunningsmiddelen of oplosmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.
- De oplossing moet helder of licht opaalachtig (glanzend) zijn, d.w.z. dat het product mag glinsteren als het tegen het licht wordt gehouden maar het mag geen duidelijke deeltjes bevatten. Na filtratie/opzuigen (zie hieronder) moet de oplossing visueel gecontroleerd worden alvorens te worden toegediend. Oplossingen die troebel zijn of vlokken of deeltjes bevatten, mogen niet gebruikt worden.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften en volgens de instructies van uw arts.

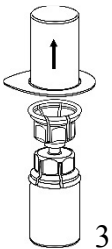
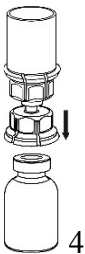
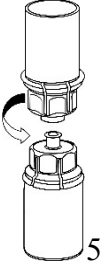
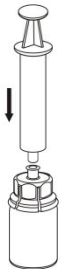
Bereiding

Breng het Voncento poeder en oplosmiddel op kamer- of lichaamstemperatuur zonder de flacons te openen. Dit kunt u doen door de flacons een uur bij kamertemperatuur te laten staan of door de flacons enkele minuten in uw handen te houden.

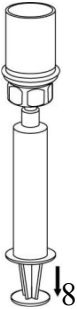
De flacons NIET blootstellen aan directe warmte. De flacons mogen niet worden verwarmd boven lichaamstemperatuur (37°C).

Verwijder voorzichtig de beschermdoppen van de flacons en reinig de nu vrijliggende rubber stoppen van de flacons met een alcoholdoekje. Laat de flacons drogen alvorens de Mix2Vial-verpakking (dat het filter transfersysteem bevat) te openen en volg de instructies hieronder.

	1. Open de Mix2Vial-verpakking door de folie los te maken. Haal de Mix2Vial niet uit de blisterverpakking!
	2. Plaats de flacon met oplosmiddel op een vlakke, schone ondergrond en houd de flacon goed vast. Pak de Mix2Vial samen met de blisterverpakking en druk het uiteinde van de blauwe adapter recht naar beneden door de rubber stop van de flacon met het oplosmiddel.

	3. Verwijder zorgvuldig de blisterverpakking van de Mix2Vial-set door de rand vast te houden en recht omhoog te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking en niet de Mix2Vial-set verwijderd.
	4. Plaats de productflacon op een vlakke en stevige ondergrond. Draai de flacon met oplosmiddel die verbonden is met de Mix2Vial-set om en druk het uiteinde van de transparante adapter recht naar beneden door de rubber stop van de productflacon. Het oplosmiddel zal vanzelf overvloeien in de productflacon.
	5. Neem met één hand de flacon van de Mix2Vial-set met het product en met de andere hand de flacon met het oplosmiddel en schroef de set, tegen de wijzers van de klok in draaiend, voorzichtig in twee delen los om overmatige schuimvorming tijdens het oplossen van het product te vermijden. Voer de flacon van het oplosmiddel samen met de daarop bevestigde, blauwe Mix2Vial-adapter af.
	6. Zwenk de productflacon, waarop de transparante adapter is bevestigd, voorzichtig heen en weer totdat het product geheel is opgelost. Niet schudden.
	7. Zuig lucht op in een lege, steriele spuit. Plaats de productflacon rechtop en verbind de spuit met de Luer Lock fitting van de Mix2Vial door met de wijzers van de klok mee te draaien. Spuit lucht in de productflacon.

Opzuigen en toediening

	8. Draai het hele systeem om terwijl u de zuiger ingedrukt houdt en trek de inhoud van de flacon op in de spuit door de zuiger zachtjes terug te trekken.
	9. Nu de oplossing is overgeheveld naar de spuit, houdt u de cilinder van de spuit goed vast (met de zuiger naar beneden gericht) en maakt u de transparante Mix2Vial-adapter van de spuit los door tegen de wijzers van de klok in te draaien.

Gebruik de bijgesloten aderpunctieset (vlindernaald) en breng de naald in een ader. Laat bloed terugvloeien tot aan het einde van de slang. Schroef de injectiespuit op het uiteinde (Luer Lock) van de aderpunctieset. Voor injectie van Voncento worden plastic wegwerp injectiespuiten aanbevolen aangezien de grondoppervlakten van alle glazen spuiten de neiging hebben om te kleven met dit type oplossingen.

Dien de bereide oplossing langzaam (niet sneller dan 6 ml per minuut) toe in de ader door middel van injectie/infusie volgens de instructies van uw arts. Zorg ervoor dat er geen bloed in de injectiespuit met de bereide oplossing terechtkomt.

In het geval dat grotere hoeveelheden Voncento toegediend moeten worden, is het mogelijk meerdere flacons samen te voegen in een in de handel te verkrijgen infuusset (bijv. een spuitpomp voor intraveneuze toediening van geneesmiddelen). In dat geval mag de aanvankelijk bereide oplossing van Voncento niet verder worden verdund.

Controleer uzelf op mogelijke bijwerkingen die onmiddellijk optreden. Indien u een bijwerking ondervindt die gerelateerd kan zijn aan de toediening van Voncento moet de injectie of infusie worden beëindigd (zie ook rubriek 2).

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als:

- **u symptomen van een allergische reactie opmerkt**
In sommige gevallen kunnen allergische reacties leiden tot een ernstige allergische reactie (anafylaxie) die ernstige ademhalingsproblemen, duizeligheid of shock veroorzaakt. Allergische reacties kunnen de volgende symptomen omvatten: Opgezwollen gezicht, tong, mond of keel, moeilijk ademen en slikken, netelroos, piepende ademhaling, een branderig of prikkelend gevoel op de plaats van injectie of infusie, koude rillingen, blozen, huiduitslag over het hele lichaam, hoofdpijn, bloeddrukverlaging, rusteloosheid, versnelde hartslag, benauwdheid op de borst (met inbegrip van pijn op de borst en borstongemak), rugpijn, vermoeidheid (lethargie), misselijkheid, braken, tintelend gevoel.
- **u vaststelt dat het geneesmiddel niet meer goed werkt (de bloeding is niet gestopt).**
Bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met geneesmiddelen met factor VIII, vormen zich zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10) remmende antistoffen (zie rubriek 2), maar bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen), komt dit slechts soms voor (bij minder dan 1 op de 100 patiënten). Indien het gebeurt, is het mogelijk dat uw geneesmiddelen of de geneesmiddelen van uw kind niet meer goed werken en dat u of uw kind aanhoudende bloedingen hebben.
Het kan zijn dat u een remmer (neutraliserende antistof) aanmaakt tegen vWF, waardoor vWF niet meer goed werkt.
- **u symptomen van slechte doorbloeding in uw ledematen (bijv. koude, bleke armen of benen) of vitale organen (bijv. hevige pijn in de borstkas) opmerkt.**
Er is een risico op de vorming van bloedstolsels (trombose), voornamelijk bij patiënten met reeds aanwezige risicofactoren (zie ook rubriek 2).

De volgende bijwerkingen werden *zeer vaak* waargenomen (bij meer dan 1 op 10 patiënten):

- Hoofdpijn

De volgende bijwerkingen werden *vaak* waargenomen (bij minder dan 1 op 10 patiënten):

- Stijging van de lichaamstemperatuur

De volgende bijwerkingen werden *soms* waargenomen (bij minder dan 1 op 100 patiënten):

- Stoornis in de smaakgewaarwording (dysgeusie)
- Abnormale leverfunctietesten

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren worden verwacht hetzelfde te zijn als bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25°C.
- Niet in de vriezer bewaren.
- Voncento bevat geen bewaarmiddel, dus dient de bereide oplossing onmiddellijk gebruikt te worden.
- Als de bereide oplossing niet onmiddellijk wordt toegediend, dan zijn de bewaartermijn en -condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.
- De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn:

250 IE FVIII en 600 IE vWF per injectieflacon; na reconstitutie met 5 ml water voor injectie ongeveer 50 IE/ml FVIII en 120 IE/ml vWF.

500 IE FVIII en 1200 IE vWF per injectieflacon; na reconstitutie met 10 ml water voor injectie ongeveer 50 IE/ml FVIII en 120 IE/ml vWF.

500 IE FVIII en 1200 IE vWF per injectieflacon; na reconstitutie met 5 ml water voor injectie ongeveer 100 IE/ml FVIII en 240 IE/ml vWF.

1000 IE FVIII en 2400 IE vWF per injectieflacon; na reconstitutie met 10 ml water voor injectie ongeveer 100 IE/ml FVIII en 240 IE/ml vWF.

Zie de rubriek “De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg” voor meer informatie.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Calciumchloride, humaan albumine, natriumchloride, natriumcitraat, sucrose, trometamol.

Zie rubriek 2 “Voncento bevat Natrium”.

Oplosmiddel: Water voor injectie

Hoe ziet Voncento eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Voncento wordt geleverd als een wit poeder met oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie.

De bereide oplossing moet helder of licht opaalachtig (glanzend) zijn, d.w.z. dat het product mag glinsteren als het tegen het licht wordt gehouden maar het mag geen duidelijke deeltjes bevatten.

De primaire verpakking van het product en het oplosmiddel bestaat uit een glazen injectieflacon met rubber stop, plastic schijfje en aluminium dop.

Verpakkingsvormen

Een verpakking 250 IE/600 IE of 500 IE/1200 IE bevat:

- 1 injectieflacon met poeder
- 1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie
- 1 overhevelsysteem met filter 20/20
- Een binnenste doos met:
 - 1 wegwerp injectiespuit van 10 ml
 - 1 vlindernaald = aderpunctieset
 - 2 desinfectie doekjes
 - 1 pleisterverband (niet steriel)

Een verpakking 500 IE/1200 IE of 1000 IE/2400 IE bevat:

- 1 injectieflacon met poeder
- 1 injectieflacon met 10 ml water voor injectie
- 1 overhevelsysteem met filter 20/20
- Een binnenste doos met:
 - 1 wegwerp injectiespuit van 10 ml
 - 1 vlindernaald = aderpunctieset
 - 2 desinfectie doekjes
 - 1 pleisterverband (niet steriel)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika

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

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Dosering

Ziekte van von Willebrand

Het is belangrijk dat de dosis wordt berekend met vermelding van het gespecificeerde aantal IE vWF:RCo.

In het algemeen verhoogt 1 IE/kg vWF:RCo de circulerende plasmaspiegel van vWF:RCo met 0,02 IE/ml (2 %).

Spiegels van vWF:RCo van > 0,6 IE/ml (60 %) en van FVIII:C van > 0,4 IE/ml (40 %) moeten bereikt worden.

Behandeling on-demand

Gewoonlijk is 40 – 80 IE/kg von Willebrand-factor (vWF:RCo) en 20 – 40 IE FVIII:C/kg lichaamsgewicht aanbevolen om hemostase te bereiken.

Een aanvangsdosis van 80 IE/kg vWF:RCo kan nodig zijn, voornamelijk bij patiënten met vWD type 3, bij wie behoud van adequate spiegels een grotere dosis kan vereisen dan bij andere types van vWD.

Preventie van hemorragie in geval van chirurgie

Voor de preventie van een overmatige bloeding tijdens of na chirurgie dient de toediening te starten 1 tot 2 uur vóór de chirurgische ingreep.

De toediening van een geschikte dosis dient elke 12 – 24 uur herhaald te worden. De dosering en de behandelingsduur hangen af van de klinische status van de patiënt, het type en de ernst van de bloeding, en vWF:RCo- en FVIII:C-plasmaspiegels.

Bij het gebruik van een vWF-geneesmiddel dat FVIII bevat, dient de behandelend arts zich ervan bewust te zijn dat een voortgezette behandeling aanleiding kan geven tot een overmatige stijging van FVIII: C. Teneinde een ongecontroleerde stijging van FVIII:C te vermijden, dient men na 24 – 48 uur behandeling een vermindering in dosis en/of een verlenging van het dosisinterval of het gebruik van een vWF-geneesmiddel met een lage hoeveelheid FVIII te overwegen.

Prophylaxe behandeling

Voor lange termijn profylaxe in patiënten met vWD, dient een dosis van 25 - 40 IE vWF:RCo /kg lichaamsgewicht overwogen te worden met een frequentie van 1 tot 3 keer per week. Bij patiënten met gastro-intestinale bloedingen of menorrhagie, kunnen kortere dosis intervallen of hogere dosissen nodig zijn. De dosis en de duur van de behandeling zal afhankelijk zijn van de klinische status van de patiënt, alsook van zijn/haar vWF:RCo en FVIII:C plasma waarden.

Pediatrische vWD patiënten

Behandeling van bloedingen

Gewoonlijk wordt 40-80 IE / kg van von Willebrand factor (vWF: RCo), overeenkomstig 20-40 IE FVIII: C / kg lichaamsgewicht, aanbevolen bij kinderen om een bloeding te behandelen.

Prophylaxe behandeling

Patienten van 12 tot 18 jaar oud: Dosering is op dezelfde richtlijnen gebaseerd als voor volwassenen.

Patienten jonger dan 12 jaar: Gebaseerd op de resultaten van een klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten van jonger dan 12 jaar, werd aangetoond dat deze een lagere blootstelling hebben aan vWF. Een prophylactische dosis van 40 – 80 IE vWF:RCo/kg lichaamsgewicht met een frequentie van 1 tot 3 keer per week dient overwogen te worden..

De dosis en behandelingsduur zal afhankelijk zijn van de klinische status van de patient, alsook van zijn/haar vWF:RCo en FVIII:C plasma waarden.

Hemofilie A

Het is belangrijk dat de dosis wordt berekend met vermelding van het gespecificeerde aantal IE FVIII:C. De dosering en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van het tekort aan FVIII, van de plaats en mate van de bloeding en van de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden factor VIII dat toegediend wordt, wordt volgens de huidige standaard van de WGO voor producten met factor VIII-concentraat uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE). Factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal menselijk plasma) of bij voorkeur in Internationale Eenheden (t.o.v. een internationale standaard voor FVIII in plasma).

Eén IE FVIII-activiteit is gelijk aan de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal menselijk plasma.

Behandeling naar behoefte (on demand)

De berekening van de vereiste dosering factor VIII is gebaseerd op de empirische vaststelling dat 1 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht de plasma-factor VIII-activiteit met ongeveer 2 % van de normale activiteit (*in-vivo recovery* 2 IE/dl) verhoogt. De vereiste dosering wordt bepaald met behulp van de volgende formule:

Benodigd aantal eenheden = lichaamsgewicht [kg] x gewenste factor VIII-toename [% of IE/dl] x 0,5.

De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd afgestemd worden op de klinische werkzaamheid bij de individuele patiënt.

Bij de volgende bloedingssituaties mag de factor VIII-activiteit niet lager zijn dan de vermelde plasma-activiteit (in % van de normale waarde of IE/dl) in de betreffende periode. De volgende tabel kan gebruikt worden als hulpmiddel bij de dosering tijdens bloedingsperiodes of operaties:

Mate van bloeding / Soort chirurgische ingreep	Vereiste FVIII-waarde (% of IE/dl)	Doseringfrequentie (uren) / Duur van behandeling (dagen)
Bloeding		
Lichte gewrichtsbloeding, spierbloeding of orale bloeding	20 – 40	Infusie elke 12 – 24 uur gedurende ten minste 1 dag herhalen, tot de bloeding zoals aangegeven door pijn is verdwenen of genezing is bereikt.
Grotere gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematomen	30 – 60	Infusie elke 12 – 24 uur gedurende 3 – 4 dagen of langer herhalen tot pijn en acute invaliditeit zijn verdwenen.
Levensbedreigende bloedingen	60 - 100	Infusie elke 8 – 24 uur herhalen tot gevaar is geweken.
Chirurgische ingreep		
Kleine chirurgische ingreep, waaronder tandextractie	30 – 60	Elke 24 uur, ten minste 1 dag totdat genezing is bereikt.

Grote chirurgische ingreep	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Infusie elke 8 – 24 uur herhalen totdat er sprake is van adequate wondgenezing, vervolgens behandeling gedurende ten minste nog eens 7 dagen voortzetten om een FVIII-activiteit van 30 % - 60 % (IE/dl) te handhaven.
----------------------------	-------------------------------------	--

Monitoring van de behandeling

Tijdens behandeling is een geschikte bepaling van de factor VIII-spiegel aanbevolen als richtlijn voor de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde infusies. De respons op FVIII kan van patiënt tot patiënt verschillen, met een verschillende mate van *in-vivo-recovery* en verschillende halfwaardetijden. De op het lichaamsgewicht gebaseerde dosering moet mogelijk worden aangepast bij patiënten met onder- of overgewicht. Met name in het geval van grote chirurgische ingrepen is nauwkeurige controle van de substitutietherapie middels een stollingsanalyse (plasma factor VIII-activiteit) essentieel.

Profylaxe behandeling

Voor een langdurige profylaxe bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE FVIII per kg lichaamsgewicht met tussenpozen van 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen, met name bij jongere patiënten, kunnen kortere doseringintervallen of hogere doses noodzakelijk zijn.

Pediatrische patiënten met hemofilie A

Dosering bij kinderen en adolescenten < 18 jaar met hemofilie A is gebaseerd op lichaamsgewicht en is bijgevolg in het algemeen gebaseerd op dezelfde richtlijnen als voor volwassenen. In sommige gevallen kunnen kortere dosisintervallen en hogere dosissen vereist zijn.

De toedieningsfrequentie moet altijd afgestemd worden op de klinische werkzaamheid bij de individuele patiënt.

Ouderen

Er is geen doseringsaanpassing nodig bij oudere patienten.