

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Voncento 250 UI de FVIII /600 UI de FVW (5 ml de solvente) pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

Voncento 500 UI de FVIII /1200 UI de FVW (10 ml de solvente) pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

Voncento 500 UI de FVIII /1200 UI de FVW (5 ml de solvente) pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

Voncento 1000 UI de FVIII /2400 UI de FVW (10 ml de solvente) pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Voncento 250 UI de FVIII /600 UI de FVW pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

Um frasco para injetáveis de pó contém nominalmente:

- 250 UI\* de fator VIII\*\* da coagulação humana (FVIII)
- 600 UI\*\*\* de fator de von Willebrand\*\* (FVW).

Após reconstituição com os 5 ml de água para preparações injetáveis fornecidos, a solução contém 50 UI/ml de FVIII e 120 UI/ml de FVW.

### Voncento 500 UI de FVIII /1200 UI de FVW pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

Um frasco para injetáveis de pó contém nominalmente:

- 500 UI\* de fator VIII\*\* da coagulação humana (FVIII)
- 1200 UI\*\*\* de fator de von Willebrand\*\* (FVW).

Após reconstituição com os 10 ml de água para preparações injetáveis fornecidos, a solução contém 50 UI/ml de FVIII e 120 UI/ml de FVW.

### Voncento 500 UI de FVIII /1200 UI de FVW pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

Um frasco para injetáveis de pó contém nominalmente:

- 500 UI\* de fator VIII\*\* da coagulação humana (FVIII)
- 1200 UI\*\*\* de fator de von Willebrand\*\* (FVW).

Após reconstituição com os 5 ml de água para preparações injetáveis fornecidos, a solução contém 100 UI/ml de FVIII e 240 UI/ml de FVW.

### Voncento 1000 UI de FVIII /2400 UI de FVW pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

Um frasco para injetáveis de pó contém nominalmente:

- 1000 UI\* de fator VIII\*\* da coagulação humana (FVIII)
- 2400 UI\*\*\* de fator de von Willebrand\*\* (FVW).

Após reconstituição com os 10 ml de água para preparações injetáveis fornecidos, a solução contém 100 UI/ml de FVIII e 240 UI/ml de FVW.

\* A potência do FVIII (UI) é determinada usando o ensaio cromogénico da Farmacopeia Europeia. A atividade específica do FVIII no Voncento, antes da adição do estabilizante, é de aproximadamente 70 UI de FVIII/mg de proteína.

\*\* produzido a partir do plasma de dadores humanos

\*\*\* A atividade do FVW é determinada usando o Padrão da OMS para o FVW. A atividade específica do FVW no Voncento, antes da adição do estabilizante, é de aproximadamente 100 UI de FVW/mg de proteína.

Excipiente com efeito conhecido:

Voncento contém aproximadamente 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó e solvente para solução injetável ou para perfusão.

Pó branco e solvente para solução injetável ou para perfusão incolor e límpido.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Voncento pode ser utilizado em todos os grupos etários.

##### Doença de von Willebrand (DVW)

Profilaxia e tratamento de hemorragias ou hemorragias cirúrgicas em doentes com DVW, quando o tratamento com desmopressina (DDAVP) em monoterapia é ineficaz ou está contraindicado.

##### Hemofilia A (deficiência congénita de FVIII)

Profilaxia e tratamento de hemorragias em doentes com hemofilia A.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento da DVW e da hemofilia A deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de distúrbios hemostáticos.

A decisão de utilizar o produto em casa em doentes com DVW e com hemofilia A, deve ser tomada pelo médico assistente, o qual deve assegurar que foi dado o treino apropriado e que a sua utilização é regularmente reavaliada.

O rácio entre o FVIII:C e o FVW:CoR num frasco para injetáveis é aproximadamente 1:2.4.

##### Monitorização do tratamento

Durante o tratamento, recomenda-se a determinação apropriada dos níveis de fator VIII para aferir a dose a ser administrada e a frequência de repetição das perfusões. A resposta de cada doente ao fator VIII pode variar, demonstrando diferentes tempos de semivida e recuperações. A dose com base no peso corporal do doente pode necessitar de ajustes no caso de doentes com peso baixo ou com excesso de peso. No caso particular de grandes cirurgias, é indispensável uma monitorização precisa da terapêutica de substituição, através da análise dos parâmetros da coagulação (atividade do fator VIII no plasma).

##### Posologia

##### Doença de von Willebrand

É importante calcular a dose usando o número de UI de FVW:CoR especificado.

Geralmente, 1UI/kg de FVW:CoR aumenta os níveis de FVW:CoR em circulação em 0,02 UI/ml (2 %).

Devem ser alcançados níveis de FVW:CoR > 0,6 UI/ml (60 %) e de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40 %).

##### Tratamento requerido

Para atingir a hemostase são geralmente recomendadas 40 - 80 UI/kg de fator de von Willebrand (FVW:CoR) correspondentes a 20 - 40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC).

Pode ser necessária uma dose inicial de 80 UI/kg de FVW:CoR, especialmente em doentes com DVW de tipo 3 nos quais a manutenção de níveis adequados pode requerer doses mais elevadas do que em outros tipos de DVW.

#### *Prevenção de hemorragias em caso de cirurgia*

Na prevenção de hemorragias excessivas durante ou após a cirurgia, a administração deve iniciar-se 1 - 2 horas antes da intervenção cirúrgica.

A administração de uma dose apropriada deve ser repetida cada 12 - 24 horas. A dose e a duração do tratamento dependem do estado clínico do doente, do tipo e gravidade da hemorragia e dos níveis tanto de FVW:CoR como de FVIII:C.

Quando se usa um produto de FVW contendo FVIII, o médico assistente deve ter em consideração que o tratamento pode causar um aumento excessivo do FVIII:C. Após 24 - 48 horas de tratamento e de modo a evitar um aumento não controlado de FVIII:C, deve considerar-se a redução das doses e/ou o prolongamento do intervalo entre as doses ou a utilização de um produto de FVW contendo um baixo teor de FVIII (ver secção 5.2).

#### *Tratamento profilático*

Na profilaxia a longo prazo em doentes com DVW, deve considerar-se a utilização da dose de 25 - 40 UI FVW:CoR/kg peso corporal com uma frequência de 1 a 3 vezes por semana. Em doentes com hemorragias gastrointestinais ou menorragia, poderão ser necessários intervalos de administração mais curtos ou doses mais elevadas. A dose e a duração do tratamento dependerão do estado clínico do doente, assim como dos seus níveis plasmáticos de FVW:CoR e FVIII:C.

#### *População pediátrica com DVW*

##### **Tratamento de hemorragias**

São geralmente recomendadas 40 - 80 UI/kg de fator de von Willebrand (FVW:CoR) correspondentes a 20 - 40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC) para tratar uma hemorragia em doentes pediátricos.

##### **Tratamento profilático**

Doentes entre os 12 e os 18 anos de idade: As doses baseiam-se nas mesmas orientações dos adultos. Doentes com idade inferior a 12 anos: Com base nos resultados de um ensaio clínico nos quais se observou que os doentes pediátricos com menos de 12 anos de idade tinham uma menor exposição ao FVW, deverá considerar-se um regime posológico profilático de 40 - 80 UI FVW:CoR/kg peso corporal 1 a 3 vezes por semana. (ver secção 5.2).

A dose e a duração do tratamento dependerão do estado clínico do doente patient, assim como dos seus níveis plasmáticos de FVW:CoR e FVIII:C.

#### *Hemofilia A*

É importante calcular a dose usando o número de UI de FVIII:C especificado.

A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator VIII, da localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do doente.

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), que estão relacionadas com o padrão concentrado atual da OMS para os produtos de fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa ou sob a forma de percentagem (relativamente ao plasma humano normal) ou preferencialmente em Unidades Internacionais (relativamente a um Padrão Internacional para o fator VIII no plasma).

1 UI de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII existente em 1 ml de plasma humano normal.

### *Tratamento requerido*

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se no pressuposto empírico de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade do fator VIII plasmático em cerca de 2% da atividade normal (recuperação *in vivo* de 2 UI/dl). A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula:

Unidades necessárias = peso corporal [kg] x aumento desejado em fator VIII (% ou UI/dl) x 0,5.

A quantidade a ser administrada e a frequência de administração deverão ser sempre orientadas em função da eficácia clínica em cada caso individual.

No caso dos seguintes episódios hemorrágicos, a atividade do fator VIII não deve ser inferior ao nível de atividade plasmática indicado (em % do normal ou UI/dl) no período correspondente. A tabela seguinte pode ser usada como guia para estabelecer a dose a administrar em episódios hemorrágicos e cirurgias:

<b>Grau de hemorragia / Tipo de intervenção cirúrgica</b>	<b>Nível de Fator VIII necessário (% ou UI/dl)</b>	<b>Frequência de administração (horas) / Duração da terapêutica (dias)</b>
<b>Hemorragias</b>		
Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 – 40	Repetir a perfusão cada 12 – 24 horas durante pelo menos 1 dia, até resolução do episódio hemorrágico, avaliado em função da dor, ou até cicatrização.
Hemartrose ou hemorragia muscular mais extensa ou hematoma	30 – 60	Repetir a perfusão cada 12 – 24 horas durante 3 – 4 dias ou mais até resolução da dor e da incapacidade aguda.
Hemorragias com risco de vida	60 -100	Repetir a perfusão cada 8 – 24 horas até que o risco esteja excluído.
<b>Cirurgia</b>		
Pequena cirurgia incluindo extração dentária	30 – 60	Repetir a perfusão cada 24 horas, durante pelo menos 1 dia, até cicatrização.
Grande cirurgia	80 – 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a perfusão cada 8 – 24 horas até adequada cicatrização da ferida, continuar o tratamento no mínimo durante mais 7 dias de forma a manter uma atividade do fator VIII entre 30% – 60 % (UI/dl).

### *Tratamento profilático*

Na profilaxia a longo prazo de hemorragias em doentes com hemofilia A grave, a dose habitual é de 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corporal com intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos de administração mais curtos ou doses mais elevadas.

### *População pediátrica com hemofilia A*

Nas crianças e adolescentes com <18 anos de idade, a dose na hemofilia A baseia-se no peso corporal e, por conseguinte, seguem-se geralmente as mesmas orientações que nos adultos. Nalguns casos, poderão ser necessários intervalos de administração mais curtos ou doses mais elevadas. A frequência de administração deve ser sempre orientada em função da eficácia clínica em cada caso individual.

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas Secções 4.8 e 5.2.

### Idosos

Não é necessário um ajuste da dose na população idosa.

### Modo de administração

Para administração intravenosa.

Para instruções de reconstituição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6. A preparação reconstituída deve ser administrada por injeção/perfusão intravenosa lenta a uma velocidade confortável para o doente.

A velocidade de injeção/perfusão não deve exceder 6 ml por minuto. O doente deve ser observado para detetar qualquer reação imediata. Se ocorrer qualquer reação que possa estar relacionada com a administração de Voncento, deve diminuir-se a velocidade de administração ou mesmo interromper a administração, consoante o estado clínico do doente (ver também secção 4.4).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

Recomenda-se fortemente que sempre que o Voncento seja administrado a um doente, seja registado o nome e o número do lote do medicamento, com vista a manter a ligação entre o doente e o lote do medicamento.

#### Hipersensibilidade

É possível que ocorram reações de hipersensibilidade de tipo alérgico. Caso ocorram sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser advertidos para interromper imediatamente a utilização do medicamento e contactarem o seu médico.

Os doentes deverão ser informados acerca dos sinais precoces das reações de hipersensibilidade, incluindo erupções cutâneas, urticária generalizada, aperto no peito, respiração sibilante, hipotensão e anafilaxia. Em caso de choque, devem ser seguidas as recomendações clínicas habituais para a terapêutica do choque.

#### Segurança viral

As medidas padrão para a prevenção das infeções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir do sangue ou plasma humano incluem a seleção dos dadores, o rastreio das dádivas individuais e das *pools* de plasma para deteção de marcadores específicos de infeções e a inclusão de etapas de fabrico eficazes na eliminação e/ou inativação de vírus. Contudo, quando são administrados medicamentos preparados a partir do sangue ou plasma humano, não pode excluir-se totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infeciosos. Tal aplica-se também a vírus ou outros agentes patogénicos desconhecidos ou emergentes.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com envelope, como é o caso do vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC) e para o vírus sem envelope da hepatite A (VHA).

As medidas tomadas poderão ter um valor limitado contra os vírus sem envelope, como é o caso do parvovírus B19.

A infeção pelo parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infeção fetal) e em indivíduos com imunodeficiência ou aumento da eritropoiese (ex: anemia hemolítica).

Deverá considerar-se uma vacinação adequada (hepatite A e B) em doentes que recebem regularmente/repetidamente produtos de fator VIII/FVW derivados do plasma humano.

#### Doença de von Willebrand

Existe o risco de ocorrência de episódios trombóticos, especialmente em doentes com fatores de risco laboratoriais ou clínicos conhecidos. Deste modo, os doentes de risco devem ser monitorizados para detetar sinais precoces de trombose. Devem ser instituídas medidas profiláticas contra a ocorrência de tromboembolismo venoso, de acordo com as recomendações atuais.

Quando se utiliza um produto de FVW contendo FVIII, o médico assistente deve estar ciente do facto de um tratamento prolongado poder provocar um aumento excessivo do FVIII:C. Nos doentes que recebem produtos de FVW que contêm FVIII, os níveis plasmáticos de FVIII:C devem ser monitorizados para evitar um aumento excessivo e sustentado dos níveis plasmáticos de FVIII:C, os quais podem aumentar o risco de episódios trombóticos, devendo também ser consideradas medidas antitrombóticas (ver também secção 5.2).

Os doentes com DVW, especialmente de tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o FVW. Se os níveis esperados de atividade do FVW:CoR no plasma não forem alcançados, ou se a hemorragia não for controlada com uma dose apropriada, deve ser efetuado um teste para determinar a presença de inibidores do FVW. Em doentes com elevados níveis de inibidores, a terapêutica pode não ser apenas ineficaz mas também dar origem a reações anafilatoïdes, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas.

#### Hemofilia A

##### *Inibidores*

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento dos indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o doseamento modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a gravidade da doença e com a exposição ao fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 50 dias de exposição mas continua ao longo da vida embora o risco seja pouco frequente.

A relevância clínica do desenvolvimento de inibidores depende do título do inibidor, apresentando os inibidores de baixo título um menor risco de resposta clínica insuficiente do que os inibidores de elevado título.

De uma forma geral, os doentes tratados com medicamentos com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores através da observação clínica adequada e dos testes laboratoriais apropriados. Se os níveis de atividade de fator VIII plasmático esperados não forem obtidos ou se não for conseguido o controlo da hemorragia com uma dose adequada, deve ser realizado um doseamento para determinar se o inibidor do fator VIII está presente. Nos doentes com níveis elevados de inibidores, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas. A monitorização destes doentes deve ser efetuada por médicos com experiência no tratamento da hemofilia e inibidores do fator VIII.

##### Eventos cardiovasculares

Em doentes com fatores de risco cardiovasculares existentes, a terapêutica de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular.

##### Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deve ter-se em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infecções locais, bactériemia e trombose no local do cateter.

### Teor em sódio

Apresentações com 250 UI FVIII/600 UI FVW (5 ml de solvente) e 500 UI FVIII/1200 UI FVW (5 ml de solvente):

contém até 14,75 mg (0,64 mmol) de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 0,74% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Apresentações com 500 UI FVIII/1200 UI FVW (10 ml de solvente) e 1000 UI FVIII/2400 UI FVW (10 ml de solvente):

contém até 29,50 mg (1,28 mmol) de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,48% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto..

### População pediátrica

As advertências e precauções indicadas aplicam-se tanto aos doentes adultos como pediátricos.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram estudadas as interações do FVW e FVIII com outros medicamentos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Não foram realizados estudos de reprodução animal com Voncento.

### Doença de von Willebrand

Não existe experiência no tratamento de mulheres grávidas ou a amamentar. Voncento só deve ser administrado a mulheres grávidas com deficiência de FVW se estiver claramente indicado, tendo em consideração que o parto confere um risco aumentado de episódios hemorrágicos nestas doentes.

### Hemofilia A

Tendo em consideração a rara ocorrência de hemofilia A nas mulheres, não existe experiência relativamente ao tratamento durante a gravidez ou a amamentação.

De este modo, Voncento só deve ser usado durante a gravidez e a amamentação se estiver claramente indicado

### Fertilidade

Não estão disponíveis dados na fertilidade.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Voncento não influencia a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Durante o tratamento com Voncento podem ocorrer as seguintes reações adversas:

Reações alérgicas ou de hipersensibilidade, eventos tromboembólicos, pirexia, cefaleias, disgeusia e níveis anómalos nos testes da função hepática. Adicionalmente, os doentes podem desenvolver inibidores para o FVIII e o FVW.

#### Tabela de reações adversas

A tabela apresentada em seguida encontra-se em conformidade com a classificação MedDRA de sistemas de órgãos.

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Entre cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Reação Adversa*	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Inibição do fator VIII	Pouco frequente (PTPs)**
	Inibição do FVW	Muito frequente (PUPs)** Desconhecida***
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (incluindo taquicardia, dor no peito, desconforto no peito e dores nas costas)	Frequente
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia	Pouco frequente
Vasculopatias	Evento tromboembólico	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Cefaleias	Frequente Muito frequente
Exames complementares de diagnóstico	Testes da função hepática anómalos	Pouco frequente

\*Eventos adversos avaliados como relacionados com a administração de Voncento

\*\*A frequência é baseada em estudos com todos os medicamentos com FVIII que incluíram doentes com hemofilia A grave. PTPs = doentes tratados previamente, PUPs = doentes não tratados previamente.

\*\*\* Observada durante a vigilância após comercialização, não observada em ensaios clínicos.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Hipersensibilidade (reações alérgicas)*

Foram observados casos de hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angioedema, ardor e picadas no local da injeção, arrepios, rubor, urticária generalizada, cefaleias, erupções cutâneas, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, aperto no peito (incluindo dor no peito e desconforto no peito), dores nas costas, formigueiros, vômitos, sibilos), que podem, em alguns casos, evoluir para anafilaxia grave (incluindo choque).

##### *Inibição do FVIII*

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) pode ocorrer em doentes com hemofilia A tratados com fator VIII, incluindo o Voncento (ver secção 5.1). Se ocorrerem tais inibidores, a condição irá manifestar-se-á como uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

##### *Inibição do FVW*

Doentes com DVW, especialmente de tipo 3, podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o FVW. Caso se verifique a ocorrência de inibidores, esta situação poderá manifestar-se através de uma resposta clínica inadequada. Tais anticorpos podem precipitar e ocorrer em simultâneo com reações anafiláticas. Deste modo, os doentes que apresentem uma reação anafilática devem ser avaliados para detetar a presença de inibidores. Nestes casos, recomenda-se que seja contactado um centro de hemofilia especializado.

#### *Eventos tromboembólicos*

Em doentes com DVW, existe o risco de ocorrência de eventos tromboembólicos, particularmente em doentes com conhecidos fatores de risco clínicos ou laboratoriais. Nos doentes que recebem produtos de FVW contendo FVIII, a manutenção de níveis plasmáticos excessivos de FVIII:C pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos (ver também secção 4.4).

Relativamente à segurança relacionada com os agentes transmissíveis, ver secção 4.4.

#### População pediátrica

É de esperar que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam semelhantes às dos adultos. Espera-se que os perfis de segurança nos diferentes subgrupos sejam semelhantes.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através ~~do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).~~

#### **4.9 Sobredosagem**

Foram notificados cinco casos de sobredosagem nos ensaios clínicos. Não houve reações adversas associadas a estas notificações.

O risco de eventos tromboembólicos não pode excluir-se em caso de uma grande sobredosagem, especialmente em doentes com DVW.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: sangue. anti-hemorrágicos. hemostático.

Código ATC: B02BD06

#### Doença de von Willebrand

O FVW derivado do plasma humano administrado por via exógena atua de forma idêntica ao FVW endógeno.

A administração de FVW permite a correção das alterações hemostáticas apresentadas pelos doentes que sofrem de deficiência de FVW (DVW), a dois níveis:

- O FVW restabelece a adesão plaquetária ao subendotélio vascular no local da lesão vascular (tanto por ligação ao subendotélio vascular, como à membrana das plaquetas), proporcionando assim uma hemostase primária, demonstrada pela redução do tempo de hemorragia. Este efeito ocorre de forma imediata e sabe-se que depende em grande parte do grau de polimerização da proteína.
- O FVW proporciona uma correção tardia da deficiência associada ao FVIII. Quando administrado por via intravenosa, o FVW liga-se ao FVIII endógeno (que é normalmente produzido pelo doente) e por estabilização deste fator, evita a sua rápida degradação. É por este motivo que a administração de FVW puro (produto de FVW com um baixo teor em FVIII) restabelece o nível normal de FVIII:C com um ligeiro atraso e como efeito secundário após a primeira perfusão.

- A administração de uma preparação de FVIII:C contendo FVW restabelece os níveis normais de FVIII:C imediatamente após a primeira perfusão.

### Hemofilia A

O FVIII derivado do plasma humano administrado por via exógena atua de forma idêntica ao FVIII endógeno.

O complexo de FVIII/FVW é composto por duas moléculas (FVIII e FVW) com funções fisiológicas diferentes.

Quando administrado a um doente hemofílico, o FVIII liga-se ao FVW na corrente sanguínea do doente.

O FVIII ativado atua como cofator do fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a pró-trombina em trombina. Em seguida, a trombina converte o fibrinogénio em fibrina, dando origem à formação de um coágulo. A hemofilia A é uma doença hereditária ligada ao cromossoma X e está associada a alterações na coagulação sanguínea, devido aos reduzidos níveis de FVIII, o que origina hemorragias graves nas articulações, nos músculos ou nos órgãos internos, que ocorrem de forma espontânea ou como consequência de um traumatismo acidental ou cirúrgico. Através de uma terapêutica de substituição os níveis plasmáticos do FVIII aumentam, o que possibilita uma correção temporária da deficiência do fator e uma correção da tendência para o aparecimento de hemorragias.

De salientar que a taxa de hemorragias anualizada (ABR) não é comparável entre diferentes concentrados de fator e entre diferentes estudos clínicos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Doença de von Willebrand

A farmacocinética do Voncento foi avaliada em doentes com DVW na inexistência de hemorragia.

Com base num estudo farmacocinético realizado em 12 indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos com DVW, observaram-se as seguintes características farmacocinéticas para o FVW:CoR, FVW:Ag, FVW:CB e FVIII:C:

parâmetro	FVW:CoR			FVW:Ag			FVW:CB			FVIII:C		
	N	mediana	intervalo	N	mediana	intervalo	N	mediana	intervalo	N	mediana	intervalo
Recuperação incremental (UI/ml)/(UI/kg)	12	0,017	0,012-0,021	12	0,018	0,013-0,022	12	0,022	0,015-0,025	12	0,027	0,016-0,036
Semivida (h)	8	11,53	6,05-35,10	12	18,39	11,41-27,01	12	14,54	9,36-25,10	10	23,65	7,69-57,48
AUC <sub>0-72</sub> (h*UI/ml)	12	14,46	8,56-37,99	12	33,10	22,65-64,68	12	24,32	14,83-41,14	11	27,85	13,15-66,82
TPM (h)	8	13,25	8,59-25,45	12	24,57	15,28-33,60	12	18,74	11,61-28,57	10	36,57	15,62-85,14
C <sub>max</sub> (UI/ml)	12	1,48	0,93-3,36	12	2,04	1,52-3,66	12	1,60	1,04-2,66	12	1,00	0,57-1,32
T <sub>max</sub> (h)	12	0,25	0,25-1,03	12	0,25	0,25-1,00	12	0,25	0,25-1,00	12	1,00	0,25-30,00
C <sub>min</sub> (UI/ml)	12	0,02	0,00-0,03	12	0,10	0,02-0,17	12	0,05	0,02-0,09	12	0,14	0,03-0,59
Depuração total (ml/(h*kg))	12	6,16	3,06-9,32	12	3,74	2,61-4,78	12	3,20	2,32-4,77	11	1,28	0,62-2,47
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	8	68,3	44,7-158,0	12	74,0	64,5-128,4	12	71,0	47,5-93,7	10	47,5	24,8-72,9

AUC = área sob a curva; C<sub>max</sub> = concentração plasmática máxima; C<sub>min</sub> = concentração plasmática mínima; UI = Unidade Internacional; TPM = tempo de permanência médio; N = número de indivíduos; t<sub>max</sub> = tempo para a concentração máxima; V<sub>ss</sub> = volume de distribuição no estado estacionário; FVW:Ag = Fator de Von Willebrand: Antigénio; FVW:CB = Fator de Von Willebrand: Ligação ao Colagénio; FVW:CoR = Fator de Von Willebrand: Cofator da Ristocetina, FVIII:C = Fator VIII: Coagulante

O teor relativo de multímeros do FVW de elevado peso molecular no Voncento é, em média, de 86 %, quando comparado com o plasma humano normal.

### Hemofilia A

A farmacocinética do Voncento foi avaliada em doentes com hemofilia A na inexistência de hemorragia.

Com base num estudo farmacocinético realizado em 16 indivíduos com  $\geq 12$  anos de idade com hemofilia A, observaram-se as seguintes características farmacocinéticas para o FVIII:C:

<b>parâmetro</b>	<b>FVIII:C</b>		
	<b>N</b>	<b>mediana</b>	<b>intervalo</b>
Recuperação incremental (UI/m)/(UI/kg)	16	0,021	0,011-0,032
Semivida (h)	16	13,74	8,78-18,51
AUC <sub>0-48</sub> (h*UI/ml)	16	13,09	7,04-21,79
TPM (h)	16	16,62	11,29-26,31
C <sub>max</sub> (UI/ml)	16	1,07	0,57-1,57
T <sub>max</sub> (h)	16	0,50	0,42-4,03
C <sub>min</sub> (UI/ml)	16	0,06	0,02-0,11
Depuração total (ml/(h*kg)	16	3,82	2,30-7,11
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	16	61,2	35,1-113,1

AUC = área sob a curva; C<sub>max</sub> = concentração plasmática máxima; C<sub>min</sub> = concentração plasmática mínima; UI = Unidade Internacional; TPM = tempo de permanência médio; N = número de indivíduos; t<sub>max</sub> = tempo para a concentração máxima; V<sub>ss</sub> = volume de distribuição no estado estacionário; FVIII:C = Fator VIII: Coagulante

### População pediátrica

#### Doença de von Willebrand

Os dados de farmacocinética em doentes com doença de von Willebrand são muito semelhantes aos observados na população adulta.

A farmacocinética de uma dose única de 80 UI de FVW:CoR/kg de peso corporal foi avaliada em indivíduos pediátricos com menos de 12 anos de idade com DVW grave (ver Tabela abaixo). Após a perfusão, as concentrações máximas dos marcadores do FVW (FVW:CoR, FVW:Ag e FVW:LC) e do FVIII:C foram imediatamente atingidas com uma RI mediana de 0,012-0,016 (UI/ml)/(UI/kg) para os marcadores do FVW e de 0,018-0,020 (UI/ml)/(UI/kg) para o FVIII:C. A t<sub>1/2</sub> de eliminação mediana dos marcadores do FVW esteve compreendida entre 10,00 e 13,48 h, enquanto que o FVIII:C apresentou uma t<sub>1/2</sub> mais prolongada entre 11,40 e 19,54 h devido a um efeito estacionário que pode representar o efeito net de diminuição dos níveis de FVIII exógeno, combinado com o aumento dos níveis de FVIII endógeno. Os parâmetros de farmacocinética da avaliação da farmacocinética repetida foram semelhantes aos da farmacocinética inicial. A exposição e a disposição do Voncento foram comparáveis entre as crianças com menos de 6 anos de idade e as crianças entre os 6 e os 12 anos de idade.

Valores basais ajustados para os parâmetros de farmacocinética iniciais do FVW e do FVIII:C em indivíduos com menos de 6 (N=9) anos de idade e entre os 6-12 anos de idade (N=5).

parâmetro	FVW:CoR				FVW:Ag				FVW:CB				FVIII:C			
	N	mediana (intervalo)	N	mediana (intervalo)	N	mediana (intervalo)	N	mediana (intervalo)	N	mediana (intervalo)	N	mediana (intervalo)	N	mediana (intervalo)	N	mediana (intervalo)
	<6 anos		6-12 anos		<6 anos		6-12 anos		<6 anos		6-12 anos		<6 anos		6-12 anos	
Recuperação incremental (UI/ml)/(UI/kg)	9	0,012 (0,009-0,017)	5	0,016 (0,009-0,017)	9	0,014 (0,007-0,016)	5	0,015 (0,014-0,022)	9	0,014 (0,009-0,017)	5	0,014 (0,010-0,016)	8	0,018 (0,012-0,048)	5	0,020 (0,008-0,026)
Semivida (h)	5	13,48 (4,13-22,44)	3	11,20 (8,55-11,59)	8	11,15 (7,72-22,36)	5	11,00 (8,61-12,14)	8	10,53 (6,08-15,44)	5	10,00 (7,20-12,11)	4	19,54 (17,96-20,70)	3	11,40 (7,05-32,61)
AUC <sub>0-72</sub> (h*UI/ml)	9	7,40 (4,26-17,71)	5	10,44 (3,11-15,85)	9	19,41 (11,71-34,55)	5	21,75 (18,72-27,77)	9	15,49 (11,10-25,30)	5	16,46 (12,84-19,63)	8	15,45 (8,25-32,36)	5	19,81 (1,47-34,82)
TPM (h)	5	16,68 (4,36-32,74)	3	12,99 (8,48-13,03)	8	13,31 (9,03-31,68)	5	13,26 (11,06-15,72)	8	12,87 (7,17-20,96)	5	11,70 (9,19-15,22)	4	25,78 (23,87-28,42)	3	15,92 (6,63-44,40)
C <sub>max</sub> (UI/ml)	9	1,06 (0,69-1,35)	5	1,30 (0,71-1,34)	9	1,66 (1,22-1,92)	5	1,79 (1,44-2,50)	9	1,44 (1,13-1,93)	5	1,28 (1,23-1,83)	8	0,71 (0,46-1,46)	5	0,57 (0,33-0,96)
T <sub>max</sub> (h)	9	0,55 (0,50-0,62)	5	0,58 (0,50-0,60)	9	0,55 (0,50-0,62)	5	0,58 (0,50-0,60)	9	0,55 (0,50-0,62)	5	0,58 (0,50-0,60)	8	0,58 (0,50-22,52)	5	0,58 (0,50-0,60)
Depuração total (ml/(h*kg))	5	7,30 (2,82-17,32)	3	7,22 (6,14-8,62)	8	5,63 (2,24-13,13)	5	4,93 (4,48-5,10)	8	7,03 (3,66-11,74)	5	6,22 (5,25-7,14)	4	2,46 (1,29-3,87)	3	4,81 (0,96-26,07)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	5	112,1 (52,3-135,3)	3	80,1 (73,1-93,8)	8	76,8 (70,3-133,5)	5	67,5 (54,6-70,4)	8	84,4 (67,1-113,8)	5	79,7 (54,7-95,9)	4	67,5 (33,1-92,5)	3	76,6 (42,6-172,9)

AUC = área sob a curva; C<sub>max</sub> = concentração plasmática máxima; UI = Unidade Internacional; MRT = tempo de permanência médio; N = número de indivíduos; t<sub>max</sub> = tempo para ocorrer a concentração máxima; V<sub>ss</sub> = volume de distribuição no estado de equilíbrio; FVW:Ag = fator de von Willebrand: Antígeno; FVW:CB = fator de von Willebrand: Ligação ao Colagénio; FVW:CoR = fator de von Willebrand: Cofator da Ristocetina, FVIII:C = Fator VIII: Coagulante

### Hemofilia A

A PK de uma dose única de 50 UI FVIII/kg peso corporal foi avaliada em 31 indivíduos pediátricos com menos de 12 anos de idade com Hemofilia A (ver Tabela abaixo). Após a perfusão, foram imediatamente obtidas concentrações máximas de FVIII:C com uma RI mediana de aproximadamente 0,016 (UI/ml)/(UI/kg) para o FVIII:C. A t<sub>1/2</sub> de eliminação mediana do FVIII:C foi de aproximadamente 10 h. Os parâmetros de PK da avaliação de PK repetida foram semelhantes aos da PK inicial. A exposição ao Voncento e a sua disposição foram comparáveis nos indivíduos com <6 anos de idade e entre os 6-12 anos de idade.

Valores basais ajustados para os parâmetros de PK iniciais do FVIII:C em indivíduos <6 (N=15) e entre os 6-12 anos de idade (N=16)

parâmetro	FVIII:C					
	N	mediana	intervalo	N	mediana	intervalo
Recuperação incremental (UI/ml)/(UI/kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Semivida (h)	15	9,62	7,75-18,20	16	10,00	8,89-12,50
AUC <sub>0-48</sub> (h*UI/ml)	15	8,23	3,96-11,04	16	9,90	6,17-17,62
TPM (h)	15	13,51	7,95-17,38	16	13,89	12,11-17,07
C <sub>max</sub> (UI/ml)	15	0,75	0,46-0,94	16	0,84	0,51-1,21
T <sub>max</sub> (h)	15	0,58	0,53-0,58	16	0,58	0,50-1,00
Depuração total (ml/(h*kg)	15	6,22	4,22-11,34	16	4,88	2,54-7,74
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	15	75,3	63,8-197,2	16	71,9	42,1-109,3

AUC = área sob a curva; C<sub>max</sub> = concentração plasmática máxima; C<sub>min</sub> = concentração plasmática mínima; UI = Unidade Internacional; TPM = tempo de permanência médio; N = número de indivíduos; t<sub>max</sub> = tempo para a concentração máxima; V<sub>ss</sub> = volume de distribuição no estado estacionário; FVIII:C = Fator VIII: Coagulante

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Voncento contém como substâncias ativas o FVIII e FVW, os quais são derivados do plasma humano e atuam de forma idêntica aos constituintes endógenos do plasma. Estudos pré-clínicos com administrações repetidas (toxicidade crónica, carcinogenicidade e mutagenicidade) não podem ser razoavelmente realizados em modelos animais convencionais devido ao desenvolvimento de anticorpos após a administração de proteínas humanas heterólogas.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Pó

Cloreto de cálcio  
Albumina humana  
Cloreto de sódio  
Citrato de sódio  
Sacarose  
Trometamol

#### Solvente

Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, veículos ou solventes exceto os mencionados na secção 6.1.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a reconstituição foi demonstrada estabilidade química e física durante 8 horas à temperatura ambiente (inferior a 25°C). Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Caso não seja imediatamente utilizado, as condições e tempos de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar. Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Voncento 250 UI FVIII/600 UI FVW pó e solvente para solução injetável ou para perfusão  
Pó (250 UI/600 UI) em frasco para injetáveis (vidro de tipo I) com tampa (borracha), disco (plástico) e cápsula (alumínio).

5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro de tipo I) com tampa (borracha), disco (plástico) e cápsula (alumínio).

Uma embalagem contendo:

1 frasco para injetáveis com o pó

1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma embalagem no interior contendo:

1 seringa de 10 ml descartável

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 apósito adesivo

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

Pó (500 UI/1200 UI) em frasco para injetáveis (vidro de tipo I) com tampa (borracha), disco (plástico) e cápsula (alumínio).

10 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro de tipo I) com tampa (borracha), disco (plástico) e cápsula (alumínio).

Uma embalagem contendo:

1 frasco para injetáveis com o pó

1 frasco para injetáveis com 10 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma embalagem no interior contendo:

1 seringa de 10 ml descartável

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 apósito adesivo

Vocento 500 UI FVIII/1200 UI FVW pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

Pó (500 UI/1200 UI) em frasco para injetáveis (vidro de tipo I) com tampa (borracha), disco (plástico) e cápsula (alumínio).

5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro de tipo I) com tampa (borracha), disco (plástico) e cápsula (alumínio).

Uma embalagem contendo:

1 frasco para injetáveis com o pó

1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma embalagem no interior contendo:

1 seringa de 10 ml descartável

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 apósito adesivo

Vocento 1000 UI FVIII/2400 UI FVW pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

Pó (1000 UI/2400 UI) em frasco para injetáveis (vidro de tipo I) com tampa (borracha), disco (plástico) e cápsula (alumínio).  
10 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro de tipo I) com tampa (borracha), disco (plástico) e cápsula (alumínio).

Uma embalagem contendo:

1 frasco para injetáveis com o pó  
1 frasco para injetáveis com 10 ml de água para preparações injetáveis  
1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma embalagem no interior contendo:

1 seringa de 10 ml descartável  
1 sistema de venopunção  
2 toalhetes de álcool  
1 apósito adesivo

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

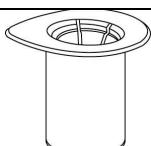
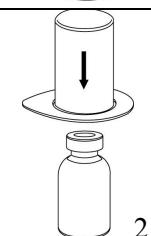
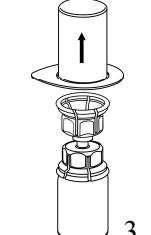
## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

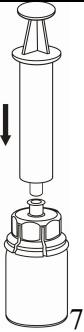
### Instruções gerais

A solução deve apresentar-se transparente ou ligeiramente opalescente. Após a filtração/transferência (descrita em seguida) e antes da administração, o produto reconstituído deve ser visualmente inspecionado para deteção de partículas estranhas ou aparecimento de coloração. Não utilize soluções visivelmente turvas ou soluções que ainda contenham flocos ou partículas. A reconstituição e a transferência devem ser efetuadas em condições assépticas.

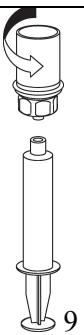
### Reconstituição

Deixe que o solvente atinja a temperatura ambiente. Certifique-se que são retiradas as cápsulas dos frascos para injetáveis do pó e do solvente e que as tampas são tratadas com uma solução antiséptica, permitindo que sequem antes da abertura da embalagem do Mix2Vial.

 1	1. Abra a embalagem do Mix2Vial descolando e retirando a aba. <b>Não</b> retire o Mix2Vial do blister.
 2	2. Coloque o <b>frasco para injetáveis do solvente</b> sobre uma superfície plana e limpa e segure-o com firmeza. Segure no Mix2Vial juntamente com o blister e empurre a extremidade <b>azul para baixo</b> fazendo-a encaixar na tampa do frasco para injetáveis do solvente.
 3	3. Retire cuidadosamente o blister do Mix2Vial segurando na borda e puxando para cima <b>na vertical</b> . Certifique-se de que retira apenas o blister e não o sistema Mix2Vial.

 4	<p>4. Coloque o <b>frasco para injetáveis do produto</b> sobre uma superfície plana e limpa. Inverta o frasco para injetáveis do solvente com o sistema Mix2Vial acoplado e empurre o adaptador <b>transparente para baixo</b> inserindo-o na tampa do frasco para injetáveis do produto. O solvente será automaticamente transferido para o frasco para injetáveis do produto.</p>
 5	<p>5. Com uma das mãos segure a parte do sistema Mix2Vial acoplada ao frasco para injetáveis do produto e com a outra mão segure a parte do sistema Mix2Vial acoplada ao frasco para injetáveis do solvente; desenrosque cuidadosamente as duas peças do sistema no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio de forma a evitar a formação excessiva de espuma durante a dissolução do produto. Rejeite o frasco para injetáveis do solvente com o adaptador azul do Mix2Vial acoplado.</p>
 6	<p>6. Rode suavemente o frasco para injetáveis do produto com o adaptador transparente acoplado até que a substância esteja completamente dissolvida. Não agite.</p>
 7	<p>7. Insira ar numa seringa estéril vazia. Mantendo o frasco para injetáveis do produto na vertical, virado para cima, adapte a seringa à extremidade Luer Lock do Mix2Vial enroscando no sentido dos ponteiros do relógio. Injete ar no frasco para injetáveis do produto.</p>

#### Transferência da solução e administração

 8	<p>8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema, virando-o para baixo e aspire a solução para a seringa puxando o êmbolo devagar para trás.</p>
 9	<p>9. Após a solução ter sido transferida para a seringa, segure com firmeza no corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa virado para baixo) e retire o adaptador transparente do sistema Mix2Vial da seringa desenroscando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.</p>

Para a injeção de Voncento, deve apenas utilizar-se os sistemas de administração fornecidos pois o tratamento pode não ser bem sucedido como consequência da adsorção do FVIII às superfícies internas de alguns sistemas de injeção/perfusão.

No caso de ser necessária a administração de grandes volumes de Voncento, será possível juntar vários frascos para injetáveis de Voncento num sistema de perfusão comercialmente disponível (por exemplo, uma bomba de perfusão com seringa para administração intravenosa de medicamentos). Contudo, nestes casos, a solução de Voncento inicialmente reconstituída não deverá ser sujeita a qualquer outra diluição.

Administrar a solução lentamente por via intravenosa (ver secção 4.2), tomando cuidado para que não entre sangue para a seringa que contém o medicamento.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 12 de agosto de 2013  
Data da última renovação: 26 de abril de 2018

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E  
FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

CSL Behring AG  
Wankdorfstrasse 10  
3014 Berna  
SUIÇA

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E  
UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**• Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO**

**• Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de seis meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ  
DO MEDICAMENTO**

**• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****Cartonagem 250 UI/600 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voncento 250 UI de FVIII/600 UI de FVW (5 ml de solvente) pó e solvente para solução injetável ou para perfusão  
fator VIII da coagulação humana/fator de von Willebrand humano

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Fator VIII da coagulação humana 250 UI  
Fator de von Willebrand humano 600 UI

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes: cloreto de cálcio, albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio, sacarose, trometamol. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

1 frasco para injetáveis com o pó  
1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis  
1 dispositivo de transferência com filtro 20/20  
Uma caixa no interior contendo:  
1 seringa descartável de 10 ml  
1 sistema de venopunção  
2 toalhetes de álcool  
1 penso rápido não estéril

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para administração intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.  
Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/857/001

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

voncento 250 UI/600 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo do frasco para injetáveis do pó 250 UI/600 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Voncento 250 UI de FVIII/600 UI de FVW  
pó para solução injetável ou para perfusão  
Para administração IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Fator VIII da coagulação 250 UI  
Fator de von Willebrand 600 UI

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo do frasco para injetáveis do solvente 5 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Água para preparações injetáveis

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 ml

**6. OUTRAS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Cartonagem 500 UI/1200 UI**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voncento 500 UI de FVIII/1200 UI de FVW (10 ml de solvente) pó e solvente para solução injetável ou para perfusão  
fator VIII da coagulação humana/fator de von Willebrand humano

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Fator VIII da coagulação humana 500 UI  
Fator de von Willebrand humano 1200 UI

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes: cloreto de cálcio, albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio, sacarose, trometamol. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

1 frasco para injetáveis com o pó  
1 frasco para injetáveis com 10 ml de água para preparações injetáveis  
1 dispositivo de transferência com filtro 20/20  
Uma caixa no interior contendo:  
1 seringa descartável de 10 ml  
1 sistema de venopuncção  
2 toalhetes de álcool  
1 penso rápido não estéril

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para administração intravenosa.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.  
Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/857/002

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

voncento 500 UI/1200 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo do frasco para injetáveis do pó 500 UI/1200 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Voncento 500 UI de FVIII/1200 UI de FVW  
pó para solução injetável ou para perfusão  
Para administração IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Fator VIII da coagulação 500 UI  
Fator de von Willebrand 1200 UI

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo do frasco para injetáveis do solvente 10 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Água para preparações injetáveis

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****Cartonagem 500 UI/1200 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voncento 500 UI de FVIII/1200 UI de FVW (5 ml de solvente) pó e solvente para solução injetável ou para perfusão  
fator VIII da coagulação humana/fator de von Willebrand humano

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Fator VIII da coagulação humana 500 UI  
Fator de von Willebrand humano 1200 UI

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes: cloreto de cálcio, albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio, sacarose, trometamol. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

1 frasco para injetáveis com o pó  
1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis  
1 dispositivo de transferência com filtro 20/20  
Uma caixa no interior contendo:  
1 seringa descartável de 10 ml  
1 sistema de venopunção  
2 toalhetes de álcool  
1 penso rápido não estéril

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para administração intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.  
Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/857/003

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

voncento 500 UI/1200 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo do frasco para injetáveis do pó 500 UI/1200 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Voncento 500 UI de FVIII/1200 UI de FVW  
pó para solução injetável ou para perfusão  
Para administração IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Fator VIII da coagulação 500 UI  
Fator de von Willebrand 1200 UI

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo do frasco para injetáveis do solvente 5 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Água para preparações injetáveis

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 ml

**6. OUTRAS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Cartonagem 1000 UI/2400 UI**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voncento 1000 UI de FVIII/2400 UI de FVW (10 ml de solvente) pó e solvente para solução injetável ou para perfusão  
fator VIII da coagulação humana/fator de von Willebrand humano

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Fator VIII da coagulação humana 1000 UI  
Fator de von Willebrand humano 2400 UI

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes: cloreto de cálcio, albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio, sacarose, trometamol. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para solução injetável ou para perfusão

1 frasco para injetáveis com o pó  
1 frasco para injetáveis com 10 ml de água para preparações injetáveis  
1 dispositivo de transferência com filtro 20/20  
Uma caixa no interior contendo:  
1 seringa descartável de 10 ml  
1 sistema de venopunção  
2 toalhetes de álcool  
1 penso rápido não estéril

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para administração intravenosa.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.  
Manter os frascos para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/857/004

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

voncento 1000 UI/2400 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo do frasco para injetáveis do pó 1000 UI/2400 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Voncento 1000 UI de FVIII/2400 UI de FVW  
pó para solução injetável ou para perfusão  
Para administração IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Fator VIII da coagulação 1000 UI  
Fator de von Willebrand 2400 UI

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo do frasco para injetáveis do solvente 10 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Água para preparações injetáveis

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**  
**Cartonagem do sistema de administração (caixa no interior)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sistema de administração

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

-não aplicável-

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

-não aplicável-

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

-não aplicável-

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

-não aplicável-

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

-não aplicável-

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

-não aplicável-

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

-não aplicável-

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

-não aplicável-

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

-não aplicável-

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

-não aplicável-

**13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

-não aplicável-

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

-não aplicável-

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

-não aplicável-

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Voncento 250 UI de FVIII/600 UI de FVW (5 ml de solvente) pó e solvente para solução injetável ou para perfusão**

**Voncento 500 UI de FVIII/1200 UI de FVW (10 ml de solvente) pó e solvente para solução injetável ou para perfusão**

**Voncento 500 UI de FVIII/1200 UI de FVW (5 ml de solvente) pó e solvente para solução injetável ou para perfusão**

**Voncento 1000 UI de FVIII/2400 UI de FVW (10 ml de solvente) pó e solvente para solução injetável ou para perfusão**

fator VIII da coagulação humana  
fator de von Willebrand humano

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### O que contém este folheto

1. O que é Voncento e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Voncento
3. Como utilizar Voncento
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Voncento
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### 1. O que é Voncento e para que é utilizado

O medicamento é obtido a partir de plasma humano (a parte líquida do sangue) e contém como substâncias ativas o fator VIII (FVIII) da coagulação humana e o fator de von Willebrand humano (FVW).

Voncento é utilizado em todos os grupos etários para prevenir ou estancar hemorragias provocadas pela deficiência de FVW na doença de von Willebrand (DVW) e pela deficiência de FVIII na hemofilia A. Voncento é apenas utilizado quando o tratamento com outro medicamento, a desmopressina não é eficaz quando usada isoladamente ou não pode ser administrada.

O FVW e o FVIII estão envolvidos na coagulação do sangue. A deficiência de qualquer dos fatores significa que o sangue não coagula tão rapidamente como deveria e verifica-se assim um aumento da tendência para sangrar. A substituição do FVW e do FVIII pelo Voncento reparará temporariamente os mecanismos de coagulação do sangue.

Como o Voncento contém tanto o FVIII como o FVW, é importante saber qual o fator de que mais necessita. Se tem Hemofilia A, o seu médico prescrever-lhe-á Voncento com o número de unidades de FVIII especificado. Se tem DVW, o seu médico prescrever-lhe-á Voncento com o número de unidades de FVW especificado.

### 2. O que precisa de saber antes de utilizar Voncento

#### **Não utilize Voncento**

- Se tem alergia ao FVW ou ao FVIII ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

## Advertências e precauções

### Rastreabilidade

Recomenda-se fortemente que cada vez que o Voncento lhe seja administrado, registe a data de administração, o número de lote e o volume administrado no seu boletim de registo do tratamento.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Voncento.

- É possível que ocorram reações alérgicas (hipersensibilidade). **Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, deverá interromper imediatamente a utilização do medicamento e contactar o seu médico.** O seu médico deve informá-lo acerca dos **primeiros sinais de reações de hipersensibilidade**. Estes incluem urticária, erupções generalizadas na pele, aperto no peito, respiração ruidosa, queda da tensão arterial e anafilaxia (uma reação alérgica grave que provoca dificuldades respiratórias graves ou tonturas).
- A formação de **inibidores** (anticorpos) é uma complicação conhecida que pode ocorrer durante o tratamento com todos os medicamentos com fator VIII. Estes inibidores, sobretudo em concentrações elevadas, impedem o funcionamento correto do tratamento e você ou a sua criança serão monitorizados cuidadosamente para verificar o desenvolvimento destes inibidores. Se a sua hemorragia ou a da sua criança não estiver a ser controlada com Voncento, informe o seu médico imediatamente.
- Se foi informado de que sofre de uma doença do coração ou que está em risco de sofrer de uma doença do coração, informe o seu médico ou farmacêutico.
- Se necessitar de um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) para a administração de Voncento, o seu médico deverá ter em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infecções locais, bactérias no sangue (bacteriemia) e a formação de um coágulo de sangue num vaso sanguíneo (trombose).
- **Doença de von Willebrand**  
Caso possua um risco conhecido de formação de coágulos sanguíneos, terá de ser monitorizado para detetar os primeiros sinais de trombose (coagulação do sangue). O seu médico deve dar-lhe um tratamento para prevenir a trombose.

## Segurança viral

Quando os medicamentos são preparados a partir do sangue ou plasma humano, o fabricante põe em prática certas medidas para evitar a transmissão de infecções para os doentes. Estas incluem:

- uma cuidadosa seleção dos dadores de sangue e plasma para assegurar que são excluídos os que apresentam risco de transmissão de infecções,
- a análise de cada dádiva e das *pools* de plasma para deteção de sinais de vírus/infeções,
- a inclusão de etapas no processamento do sangue ou do plasma que permitem inativar ou eliminar vírus.

Apesar destas medidas, quando se administram medicamentos preparados a partir do sangue ou plasma humano, não pode excluir-se totalmente a possibilidade de transmissão de infecções. Tal também se aplica a vírus emergentes ou desconhecidos ou outros tipos de infecções.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus “com envelope” como o vírus da imunodeficiência humana (VIH, o vírus da SIDA), o vírus da hepatite B e o vírus da hepatite C (que causa inflamação do fígado) e para o vírus “sem envelope” da hepatite A (que também causa inflamação do fígado).

As medidas tomadas podem ter um valor limitado contra os vírus sem envelope como o parvovírus B19.

A infecção por parvovírus B19 pode ser grave

- em mulheres grávidas (pois existe o risco de infecção do feto) e
- em indivíduos com o sistema imunitário debilitado ou com uma produção aumentada de glóbulos vermelhos devido a certos tipos de anemia (por exemplo, anemia falciforme ou anemia hemolítica).

Se recebe de forma regular/repetida, medicamentos derivados do plasma humano como o Voncento, o seu médico pode recomendar-lhe que considere ser vacinado contra a hepatite A e B.

### **Crianças e adolescentes**

As advertências e precauções indicadas aplicam-se a crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e Voncento**

- Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.
- Voncento só deve ser administrado durante a gravidez e a amamentação se for claramente necessário.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Voncento não afeta a sua capacidade de condução e utilização de máquinas.

### **Voncento contém sódio**

As apresentações de 250 UI de FVIII/600 UI de FVW (5 ml de solvente) e 500 UI de FVIII/1200 UI de FVW (5 ml de solvente) contêm até 14,75 mg de sódio por frasco para injetáveis (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa). Isto é equivalente a 0,74% da ingestão máxima diária de sódio recomendada na dieta para um adulto.

As apresentações de 500 UI de FVIII/1200 UI de FVW (10 ml de solvente) e 1000 UI de FVIII/2400 UI de FVW (10 ml de solvente) contêm até 29,50 mg de sódio por frasco para injetáveis (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa). Isto é equivalente a 1,48% da ingestão máxima diária de sódio recomendada na dieta para um adulto.

## **3. Como utilizar Voncento**

O seu tratamento deve ser monitorizado por um médico com experiência no tratamento de alterações da coagulação do sangue.

Se o seu médico considerar que pode administrar o Voncento a si próprio, ser-lhe-ão dadas instruções adequadas pelo seu médico. Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

### **Dose**

A quantidade de FVW e FVIII de que necessita e a duração do tratamento dependem:

- da gravidade da sua doença
- da localização e intensidade da hemorragia
- do seu estado clínico

- do seu peso corporal

(ver também a secção “*A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde*”).

Se lhe foi prescrito Voncento para ser utilizado em casa, o seu médico deve assegurar-se de que lhe foi demonstrado como injetá-lo e qual a quantidade que deve utilizar.

Siga as instruções que lhe foram dadas pelo seu médico.

#### Utilização em crianças e adolescentes

A dose em crianças e adolescentes com <18 anos baseia-se no peso corporal e portanto baseia-se geralmente nas mesmas instruções que nos adultos. Nalguns casos, especialmente em doentes mais novos, poderão ser necessárias doses mais elevadas.

#### Se utilizar mais Voncento do que deveria

Foram notificados cinco casos de sobredosagem nos ensaios clínicos. Não houve efeitos secundários associados a estas notificações. O risco de desenvolver coágulos sanguíneos (trombose) não pode ser excluído em caso de uma dose extremamente elevada, especialmente em doentes com DVW.

#### Caso se tenha esquecido de utilizar Voncento

- Prossiga imediatamente com a dose seguinte e continue a intervalos regulares conforme indicado pelo seu médico.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### Se parar de utilizar Voncento

Não pare de utilizar Voncento sem consultar o seu médico.

### **Reconstituição e administração**

#### Instruções gerais

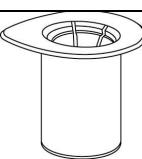
- O pó deve ser misturado (reconstituído) com o solvente (líquido) e transferido do frasco para injetáveis em condições asséticas.
- Voncento não deve ser misturado com outros medicamentos, veículos ou solventes, com exceção dos indicados na secção 6.
- A solução deve ser transparente ou ligeiramente opalescente, isto é, pode brilhar quando exposta contra a luz mas não deve conter quaisquer partículas visíveis. Após a filtração ou a transferência (ver abaixo) e antes da administração, a solução deve ser visualmente inspecionada. Não use a solução se esta estiver visivelmente turva ou se contiver flocos ou partículas.
- Qualquer medicamento que reste ou material que não tenha sido utilizado deve ser rejeitado de acordo com os requisitos locais e conforme as indicações do seu médico.

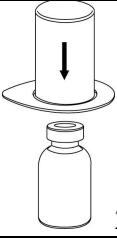
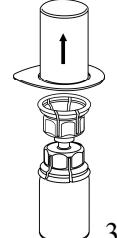
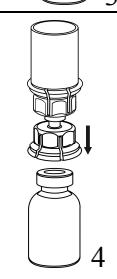
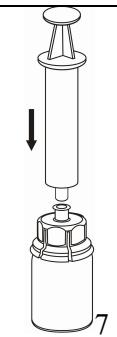
#### Reconstituição

Sem abrir os frascos para injetáveis, deixe que o pó de Voncento e o líquido atinjam a temperatura ambiente ou do corpo. Para tal, pode deixar os frascos para injetáveis à temperatura ambiente durante cerca de uma hora, ou pode segurá-los nas mãos durante alguns minutos.

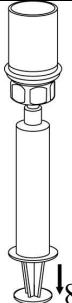
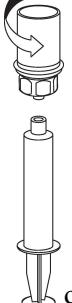
NÃO exponha os frascos para injetáveis a uma fonte de calor direta. Os frascos para injetáveis não podem ser aquecidos a uma temperatura superior à temperatura corporal (37 °C).

Retire com cuidado as cápsulas de proteção dos frascos para injetáveis e limpe a parte exposta das tampas de borracha com uma compressa com álcool. Deixe secar os frascos para injetáveis antes de abrir a embalagem do Mix2Vial (que contém o dispositivo de transferência com filtro) e depois siga as instruções apresentadas em seguida.

 1	1. Abra a embalagem do Mix2Vial descolando e retirando a aba. <b>Não</b> retire o Mix2Vial do blister!
--	--

 2	<p>2. Coloque o <b>frasco para injetáveis do solvente</b> sobre uma superfície plana e limpa e segure-o com firmeza. Segure no Mix2Vial juntamente com o blister e empurre a extremidade <b>azul para baixo</b> inserindo-a na tampa do frasco para injetáveis do solvente.</p>
 3	<p>3. Retire cuidadosamente o blister do Mix2Vial segurando na borda e puxando para cima <b>na vertical</b>. Certifique-se de que retira apenas o blister e não o sistema Mix2Vial.</p>
 4	<p>4. Coloque o <b>frasco para injetáveis do produto</b> sobre uma superfície plana e limpa. Inverta o frasco para injetáveis do solvente com o sistema Mix2Vial acoplado e empurre o adaptador <b>transparente para baixo</b> inserindo-o na tampa do frasco para injetáveis do produto. O solvente será automaticamente transferido para o frasco para injetáveis do produto.</p>
 5	<p>5. Com uma das mãos segure a parte do sistema Mix2Vial acoplada ao frasco para injetáveis do produto. Com a outra mão segure a parte do sistema Mix2Vial acoplada ao frasco para injetáveis do solvente e desenrosque cuidadosamente as duas peças do sistema no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio de forma a evitar a formação excessiva de espuma durante a dissolução do produto. Rejeite o frasco para injetáveis do solvente com o adaptador azul do Mix2Vial acoplado.</p>
 6	<p>6. Rode suavemente o frasco para injetáveis do produto com o adaptador transparente acoplado até que a substância esteja completamente dissolvida. Não agite.</p>
 7	<p>7. Insira ar numa seringa estéril vazia. Mantendo o frasco para injetáveis do produto na vertical, virado para cima, adapte a seringa à extremidade Luer Lock do Mix2Vial enroscando no sentido dos ponteiros do relógio. Injete ar no frasco para injetáveis do produto.</p>

#### Transferência da solução e administração

	<p>8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema, virando-o para baixo e aspire a solução para a seringa puxando o êmbolo devagar para trás.</p>
	<p>9. Após a solução ter sido transferida para a seringa, segure com firmeza no corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa virado para baixo) e retire o adaptador transparente do sistema Mix2Vial da seringa desenroscando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.</p>

Utilizando o sistema de venopunção fornecido com o medicamento, insira a agulha numa veia. Deixe que o sangue fluia de volta para a extremidade do tubo. Adapte a seringa na extremidade com rosca do sistema de venopunção. Recomenda-se o uso de seringas de plástico descartáveis, uma vez que a superfície do vidro esmerilado das seringas que são totalmente de vidro tende a aderir a este tipo de soluções. **Administre lentamente a solução reconstituída por injeção/perfusão na veia (a uma velocidade não superior a 6 ml por minuto)** seguindo as instruções que lhe foram dadas pelo seu médico. Tome cuidado para não deixar entrar sangue na seringa contendo o medicamento.

No caso de ser necessária a administração de grandes volumes de Voncento, será possível juntar vários frascos para injetáveis de Voncento num sistema de perfusão comercialmente disponível (por exemplo, uma bomba de perfusão com seringa para administração de medicamentos na veia). Contudo, nestes casos, a solução de Voncento inicialmente reconstituída não deverá tornar a ser diluída.

Verifique se não sente quaisquer efeitos secundários que podem surgir de imediato. Se sentir quaisquer efeitos secundários que possam estar relacionados com a administração de Voncento, a injeção ou a perfusão deve ser interrompida (ver também a secção 2).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### Por favor contacte imediatamente o seu médico se:

- **sentir sintomas de reações alérgicas**

Em alguns casos podem progredir para uma reação alérgica grave (anafilaxia), a qual provoca graves dificuldades respiratórias, tonturas ou choque. As reações alérgicas podem incluir os seguintes sintomas: Inchaço da face, língua, boca ou garganta, dificuldade em respirar e engolir, urticária, respiração ruidosa, ardor e picadas no local da perfusão, arrepios, vermelhidão, erupções na pele em todo o corpo, dores de cabeça, queda da tensão arterial, agitação, batimentos cardíacos mais rápidos, aperto no peito (incluindo dor no peito e desconforto no peito), dores nas costas, cansaço (letargia), náuseas, vômitos, formigueiros.

- **sentir que o medicamento deixa de atuar adequadamente** (hemorragia contínua) Para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII, pode ocorrer a formação de anticorpos inibidores (ver secção 2) muito frequentemente (mais de 1 em 10 doentes); no entanto, para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento) o risco é pouco frequente (menos de 1 em 100 doentes). Se isto acontecer, os medicamentos que você ou a sua criança estão a tomar podem deixar de funcionar adequadamente e você ou a sua criança podem apresentar hemorragias persistentes. Poderá desenvolver um inibidor (anticorpo neutralizante) contra o FVW e, neste caso, o FVW deixará de atuar adequadamente.
- **sentir quaisquer sintomas de que a circulação nas extremidades (ex: extremidades frias e pálidas) ou nos órgãos vitais se encontra diminuída (ex. dor intensa no peito)** Existe o risco de formação de coágulos sanguíneos (trombose), particularmente em doentes com fatores de risco conhecidos (ver também a secção 2).

O seguinte efeito indesejável foi observado *muito frequentemente* (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Cefaleia

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados *frequentemente* (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Aumento da temperatura corporal

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados *pouco frequentemente* (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Alteração do paladar (disgeusia)
- Resultado anómalo nas análises ao fígado

### **Efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes**

Espera-se que os efeitos indesejáveis em crianças e em adolescentes sejam semelhantes aos dos adultos.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Voncento**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior.
- Não conservar acima de 25 °C.
- Não congelar.
- Voncento não contém conservantes pelo que medicamento reconstituído deve ser imediatamente utilizado.
- Se o medicamento reconstituído não for imediatamente administrado, as condições e tempos de conservação são da responsabilidade do utilizador.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Voncento

A substância ativa é:

250 UI de FVIII e 600 UI de FVW por frasco para injetáveis; após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis aproximadamente 50 UI/ml de FVIII e 120 UI/ml de FVW.

500 UI de FVIII e 1200 UI de FVW por frasco para injetáveis; após reconstituição com 10 ml de água para preparações injetáveis aproximadamente 50 UI/ml de FVIII e 120 UI/ml de FVW.

500 UI de FVIII e 1200 UI de FVW por frasco para injetáveis; após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis aproximadamente 100 UI/ml de FVIII e 240 UI/ml de FVW.

1000 UI de FVIII e 2400 UI de FVW por frasco para injetáveis; após reconstituição com 10 ml de água para preparações injetáveis aproximadamente 100 UI/ml de FVIII e 240 UI/ml de FVW.

Ver secção “*A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde*” para mais informações.

Os outros componentes são:

Cloreto de cálcio, albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio, sacarose, trometamol.

Ver secção 2 “Voncento contém sódio”.

Solvente: Água para preparações injetáveis

### Qual o aspeto de Voncento e conteúdo da embalagem

Voncento é fornecido sob a forma de um pó branco e com um solvente para solução injetável ou para perfusão.

A solução reconstituída deve ser transparente ou ligeiramente opalescente, isto é, pode brilhar quando exposta contra a luz mas não deve conter quaisquer partículas visíveis.

O acondicionamento primário do medicamento e o frasco para injetáveis do solvente consistem num frasco para injetáveis de vidro com uma tampa de borracha, um disco de plástico e uma cápsula de alumínio.

### Apresentações

Uma embalagem com 250 UI/600 UI ou 500 UI/1200 UI contendo:

- 1 frasco para injetáveis com o pó
- 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis
- 1 dispositivo de transferência com filtro 20/20
- Uma caixa no interior contendo:
  - 1 seringa de 10 ml descartável
  - 1 sistema de venopunção
  - 2 toalhetes de álcool
  - 1 penso rápido não estéril

Uma embalagem com 500 UI/1200 UI ou 1000 UI/2400 UI contendo:

- 1 frasco para injetáveis com o pó
- 1 frasco para injetáveis com 10 ml de água para preparações injetáveis
- 1 dispositivo de transferência com filtro 20/20
- Uma caixa no interior contendo:
  - 1 seringa de 10 ml descartável
  - 1 sistema de venopunção
  - 2 toalhetes de álcool
  - 1 penso rápido não estéril

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**  
CSL Behring NV  
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

**България**  
МагнаФарм България ЕАД  
Тел: +359 2 810 3949

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

**Danmark**  
CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

**Deutschland**  
CSL Behring GmbH  
Tel: +49 6190 75 84810

**Eesti**  
CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +3726015540

**Ελλάδα**  
CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

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

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

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

**Ireland**  
CSL Behring GmbH  
Tel: +49 6190 75 84700

**Lietuva**  
CentralPharma Communications UAB  
Tel: +370 5 243 0444

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

**Magyarország**  
Plazmed Kft.  
Tel.: +36 28 59 10 00

**Malta**  
AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

**Nederland**  
CSL Behring BV  
Tel: + 31 85 111 96 00

**Norge**  
CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

**Österreich**  
CSL Behring GmbH  
Tel: +43 1 80101 1040

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

**Portugal**  
CSL Behring Lda  
Tel: +351 21 782 62 30

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

**Slovenija**  
Emmes Biopharma Global -podružnica v  
Sloveniji  
Tel:+ 386 41 42 0002

**Ísland**  
CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

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

**Kύπρος**  
CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**  
CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

### **Posologia**

#### Doença de von Willebrand

É importante calcular a dose usando o número de UI de FVW:CoR especificado. Geralmente, 1UI/kg de FVW:CoR aumenta os níveis de FVW: CoR em circulação em 0,02 UI/ml (2 %).

Devem ser alcançados níveis de FVW:CoR > 0,6 UI/ml (60 %) e de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40 %).

#### Tratamento requerido

Para atingir a hemostase são geralmente recomendadas 40 - 80 UI/kg de fator de von Willebrand (FVW:CoR) correspondentes a 20 - 40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC).

Pode ser necessária uma dose inicial de 80 UI/kg de FVW:CoR, especialmente em doentes com DVW de tipo 3 nos quais a manutenção de níveis adequados pode requerer doses mais elevadas do que em outros tipos de DVW.

#### Prevenção de hemorragias em caso de cirurgia:

Na prevenção de hemorragias excessivas durante ou após a cirurgia, a administração deve iniciar-se 1 - 2 horas antes da intervenção cirúrgica.

A administração de uma dose apropriada deve ser repetida cada 12 - 24 horas. A dose e a duração do tratamento dependem do estado clínico do doente, do tipo e gravidade da hemorragia e dos níveis tanto de FVW:CoR como de FVIII:C.

Quando se usa um produto de FVW contendo FVIII, o médico assistente deve ter em consideração que o tratamento pode causar um aumento excessivo do FVIII:C. Após 24 - 48 horas de tratamento e de modo a evitar um aumento não controlado de FVIII:C, deve considerar-se a redução das doses e/ou o

prolongamento do intervalo entre as doses ou a utilização de um produto de FVW contendo um baixo teor de FVIII.

#### Tratamento profilático

Na profilaxia a longo prazo em doentes com DVW, deve considerar-se a utilização da dose de 25 - 40 UI FVW:CoR/kg peso corporal com uma frequência de 1 a 3 vezes por semana. Em doentes com hemorragias gastrointestinais ou menorragia, poderão ser necessários intervalos de administração mais curtos ou doses mais elevadas. A dose e a duração do tratamento dependerão do estado clínico do doente, assim como dos seus níveis plasmáticos de FVW:CoR e FVIII:C.

#### População pediátrica com DVW

##### Tratamento de hemorragias

São geralmente recomendadas 40 - 80 UI/kg de fator de von Willebrand (FVW:CoR) correspondentes a 20 - 40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC) para tratar uma hemorragia em doentes pediátricos.

##### Tratamento profilático

Doentes entre os 12 e os 18 anos de idade: As doses baseiam-se nas mesmas orientações dos adultos. Doentes com idade inferior a 12 anos: Com base nos resultados de um ensaio clínico nos quais se observou que os doentes pediátricos com menos de 12 anos de idade tinham uma menor exposição ao FVW, deverá considerar-se um regime posológico profilático de 40 – 80 UI FVW:CoR/kg peso corporal 1 a 3 vezes por semana.

A dose e a duração do tratamento dependerão do estado clínico do doente patient, assim como dos seus níveis plasmáticos de FVW:CoR e FVIII:C.

#### Hemofilia A

É importante calcular a dose usando o número de UI de FVIII:C especificado.

A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência de FVIII, da localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do doente.

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), que estão relacionadas com o padrão concentrado atual da OMS para os produtos de fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa ou sob a forma de percentagem (relativamente ao plasma humano normal) ou preferencialmente em Unidades Internacionais (relativamente a um Padrão Internacional para o FVIII no plasma).

1 UI de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII existente em 1 ml de plasma humano normal.

#### Tratamento requerido

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se no pressuposto empírico de que 1 UI de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade do fator VIII plasmático em cerca de 2% da atividade normal (recuperação *in vivo* de 2 UI/dl). A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula:

Unidades necessárias = peso corporal [kg] x aumento desejado em fator VIII (%) ou UI/dl) x 0,5.

A quantidade a ser administrada e a frequência de administração deverão ser sempre orientadas em função da eficácia clínica em cada caso individual.

No caso dos seguintes episódios hemorrágicos, a atividade do fator VIII não deve ser inferior ao nível de atividade plasmática indicado (em % do normal ou UI/dl) no período correspondente. A tabela seguinte pode ser usada como guia para estabelecer a dose a administrar em episódios hemorrágicos e cirurgias:

Grau de hemorragia / Tipo de intervenção cirúrgica	Nível de FVIII necessário (% ou UI/dl)	Frequência de administração (horas) / Duração da terapêutica (dias)
Hemorragias		

Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 – 40	Repetir a perfusão cada 12 – 24 horas durante pelo menos 1 dia, até resolução do episódio hemorrágico, avaliado em função da dor, ou até cicatrização.
Hemartrose ou hemorragia muscular mais extensa ou hematoma	30 – 60	Repetir a perfusão cada 12 – 24 horas durante 3 – 4 dias ou mais até resolução da dor e da incapacidade aguda.
Hemorragias com risco de vida	60 -100	Repetir a perfusão cada 8 – 24 horas até que o risco esteja excluído.
Pequena cirurgia		
Menor incluindo extração dentária	30 – 60	Repetir a perfusão cada 24 horas, durante pelo menos 1 dia, até cicatrização.
Grande cirurgia	80 – 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a perfusão cada 8 – 24 horas até adequada cicatrização da ferida, continuar o tratamento no mínimo durante mais 7 dias de forma a manter uma atividade do Fator VIII entre 30 – 60 % (UI/dl).

#### Monitorização do tratamento

Durante o tratamento, recomenda-se uma determinação adequada dos níveis de fator VIII, a fim de determinar a dose a administrar e a frequência de repetição das perfusões. A resposta de cada doente ao fator VIII pode variar, demonstrando diferentes tempos de semivida e recuperações. A dose com base no peso corporal do doente pode necessitar de ajustes no caso de doentes com peso baixo ou com excesso de peso. No caso particular de grandes intervenções cirúrgicas, é indispensável uma monitorização precisa da terapêutica de substituição através da determinação dos parâmetros da coagulação (atividade do fator VIII no plasma).

#### Tratamento profilático

Na profilaxia a longo prazo de hemorragias em doentes com hemofilia A grave, a dose habitual é de 20 a 40 UI de FVIII por kg de peso corporal com intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos de administração mais curtos ou doses mais elevadas.

#### População pediátrica com hemofilia A

Nas crianças e adolescentes com <18 anos de idade, a dose na hemofilia A baseia-se no peso corporal e, por conseguinte, seguem-se geralmente as mesmas orientações que nos adultos. Nalguns casos, poderão ser necessários intervalos de administração mais curtos ou doses mais elevadas. A frequência de administração deve ser sempre orientada em função da eficácia clínica em cada caso individual.

#### Idosos

Não é necessário um ajuste da dose na população idosa.