

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Voncento 250 IU FVIII/600 IU VWF (5 ml rozpúšťadlo) prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF (10 ml rozpúšťadlo) prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF (5 ml rozpúšťadlo) prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Voncento 1000 IU FVIII/2400 IU VWF (10 ml rozpúšťadlo) prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Voncento 250 IU FVIII/600 IU VWF prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje menovite:

- 250 IU* ľudského koagulačného faktora VIII** (FVIII)
- 600 IU*** ľudského von Willebrandovho faktora ** (VWF)

Po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 50 IU/ml FVIII a 120 IU/ml VWF

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje menovite:

- 500 IU* ľudského koagulačného faktora VIII** (FVIII)
- 1200 IU*** ľudského von Willebrandovho faktora ** (VWF)

Po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekciu roztok obsahuje 50 IU/ml FVIII a 120 IU/ml VWF.

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje menovite:

- 500 IU* ľudského koagulačného faktora VIII** (FVIII)
- 1200 IU*** ľudského von Willebrandovho faktora ** (VWF)

Po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 100 IU/ml FVIII a 240 IU/ml VWF.

Voncento 1000 IU FVIII/2400 IU VWF prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje menovite:

- 1000 IU* ľudského koagulačného faktora VIII** (FVIII)
- 2400 IU*** ľudského von Willebrandovho faktora ** (VWF)

Po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekciu roztok obsahuje 100 IU/ml FVIII a 240 IU/ml VWF.

Pomocná látka so známym účinkom:

Voncento obsahuje približne 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok pozri časť 6.1.

* Účinnosť FVIII (IU) sa stanovuje na základe chromogénneho spôsobu stanovenia v súlade s Európskym liekopisom. Špecifická aktivita FVIII Voncenta, pred pridaním stabilizátorov, je približne 70 IU FVIII/mg proteínu.

** vyrobené z plazmy ľudských darcov

*** VWF aktivita sa stanovuje pomocou štandardu WHO pre VWF. Špecifická aktivita VWF Voncenta, pred pridaním stabilizátorov, je približne 100 IU VWF/mg proteínu.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Biely prášok a číre, bezfarebné rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Voncento možno použiť pre všetky vekové skupiny.

von Willebrandova choroba (VWD)

Profylaxia a liečba hemorágie alebo krvácania počas chirurgických zákrokov u pacientov s VWD v tých prípadoch, ak je neúčinná alebo kontraindikovaná samotná liečba desmopresínom (DDAVP).

Hemofília A (vrodený deficit FVIII)

Profylaxia a liečba krvácania u pacientov s hemofiliou A.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba VWD a hemofílie A sa má viesť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch hemostázy.

Využitie lieku v domácej liečbe krvácania u pacientov s VWD a s hemofiliou A určí ošetrojúci lekár a zabezpečí adekvátne vyškolenie podávania a v pravidelných intervaloch preveruje používanie lieku.

Pomer medzi FVIII: C a VWF:RCo v injekčnej liekovke je približne 1:2,4.

Monitorovanie liečby

Počas liečby sa odporúča vhodným spôsobom stanovovať hladiny faktora VIII, čo pomôže určiť podávanú dávku a frekvenciu infúzií. U jednotlivých pacientov sa môže reakcia na podávanie faktora VIII líšiť tým, že sú dosahované rôzne hladiny *in vivo* a rôzne biologické polčasy. Obzvlášť v prípadoch veľkých chirurgických výkonov je nevyhnutné presne sledovať substitučnú liečbu pomocou koagulačnej analýzy (aktivita faktora VIII v plazme).

Dávkovanie

von Willebrandova choroba

Je dôležité výpočtom stanoviť dávku na základe špecifikovaného počtu IU VWF:RCo.

1 IU/kg VWF:RCo obvykle zvýši hladinu VWF:RCo v obehu o 0,02 IU/ml (2 %).

Dosiahnuť sa má hladina VWF:RCo > 0,6 IU/ml (60 %) a hladina FVIII:C > 0,4 IU/ml (40 %).

Požadovaná liečba

Na dosiahnutie hemostázy sa zvyčajne odporúča 40 - 80 IU/kg von Willebrandovho faktora (VWF:RCo), čo zodpovedá 20 - 40 IU FVIII:C/kg telesnej váhy (BW).

Začiatková dávka 80 IU/kg VWF:RCo je potrebná najmä u pacientov s VWD typu 3, kde sa na udržanie adekvátnych hladín požadujú vyššie dávky než v prípade iných typov VWD.

Prevenencia krvácania počas chirurgického zákroku

Na prevenciu masívneho krvácania počas alebo po chirurgickom zákroku má sa podávanie začať 1 – 2 hodiny pred chirurgickým zákrokom.

Príslušná dávka sa má podávať opakovane každých 12 – 24 hodín. Dávka a doba liečby závisí od klinického stavu pacienta, od typu a závažnosti krvácania a od hladín VWF:RCo a FVIII:C.

Pri používaní lieku VWF s obsahom FVIII ošetrojúci lekár má si byť vedomý, že pokračovanie v liečbe môže zapríčiniť nadmerný vzostup hladín FVIII:C. Po 24 – 48 hodinách liečby sa má zvážiť zníženie dávok a/alebo predĺženie intervalu medzi dávkami alebo použitie VWF lieku s obsahom nižšej hladiny FVIII, aby sa zabránilo nadmernému vzostupu hladiny FVIII:C (pozri časť 5.2).

Profylaktická liečba

Pri dlhodobej profylaxii u pacientov s VWD sa môže podávať dávka 25-40 IU VWF:RCo/kg telesnej hmotnosti pri frekvencii 1-3 krát týždenne. U pacientov s gastrointestinálnym krvácaním alebo menorágiou sú potrebné kratšie intervaly alebo vyššie dávky. Dávka a trvanie liečby bude závisieť od klinického stavu pacienta, ako aj plazmatických hladín VWF:RCo a FVIII:C.

Pediatrická populácia s VWD

Liečba krvácania

U pediatrických pacientov sa zvyčajne odporúča na liečbu krvácania 40 až 80 IU/kg von Willebrandovho faktora (VWF:RCo), čo zodpovedá 20 až 40 IU FVIII:C/kg telesnej hmotnosti (BW).

Profylaktická liečba

Pacienti vo veku 12 až 18 rokov: Dávkovanie je podľa rovnakých pokynov ako pre dospelých.

Pacienti vo veku <12 rokov: Na základe výsledkov z klinického skúšania s pediatrickými pacientami do 12 rokov bolo zdokumentované, že majú nižšiu expozíciu VWF a dávky na profylaxiu sa majú určiť v rozmedzí 40 - 80 IU VWF:RCo/kg telesnej hmotnosti 1 až 3x týždenne. (Pozri časť 5.2).

Dávka a trvanie liečby závisia od klinického stavu pacienta, ako aj od plazmatických hladín VWF:RCo a FVIII:C.

Hemofília A

Je dôležité výpočtom stanoviť dávku na základe špecifikovaného počtu IU VFVIII:C.

Dávka a dĺžka substitučnej terapie závisia od závažnosti deficitu faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet podávaných jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (International Units – IU), ktoré sú stanovené oproti súčasnemu štandardu WHO pre lieky s obsahom koncentráту faktora VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď v percentách (vzhľadom k normálnej ľudskej plazme) alebo prednostne v medzinárodných jednotkách (vzhľadom k medzinárodnému štandardu pre faktor VIII v plazme).

1 IU aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v 1 ml normálnej ľudskej plazmy.

Požadovaná liečba

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII vychádza z empirického predpokladu, že podanie 1 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši plazmatickú aktivitu faktora VIII v plazme o približne 2 % normálnej aktivity (*in vivo* regenerácia 2 IU/dl). Požadovaná dávka sa stanoví podľa nasledujúceho vzorca:

Požadované jednotky = telesná hmotnosť [kg] x požadovaný vzostup faktora VIII [% alebo IU/dl] x 0,5

Množstvo, ktoré sa má podať a frekvencia podávania má vždy smerovať ku klinickej účinnosti v individuálnych prípadoch.

V prípade nasledujúcich hemoragických príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod stanovenú hladinu plazmatickej aktivity (v % normálu alebo IU/dl). Nasledujúca

tabuľka môže poslúžiť ako návod pre stanovenie dávky v prípadoch krvácania a chirurgických výkonoch:

Stupeň krvácania/typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávkovania (hodiny)/dĺžka trvania liečby (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalstva alebo do ústnej dutiny	20 – 40	Infúziu opakovať každých 12 – 24 hodín počas najmenej jedného dňa, kým sa krvácanie nezastaví, čo sa prejaví ústupom bolesti alebo zahojením.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalstva alebo hematóm	30 – 60	Infúziu opakovať každých 12 – 24 hodín počas 3 – 4 dní alebo dlhšie, kým bolesť a akútna slabosť neustúpi.
Život ohrozujúce krvácanie	60 - 100	Infúziu opakovať každých 8 – 24 hodín až kým nepominie ohrozenie života.
Chirurgické výkony		
Menšie chirurgické výkony vrátane extrakcie zubov	30 – 60	Infúziu opakovať každých 24 hodín počas najmenej jedného dňa až do zahojenia.
Veľké chirurgické výkony	80 - 100 (pred a po operácii)	Infúziu opakovať každých 8 - 24 hodín, pokiaľ nedôjde k uspokojivému zahojeniu rany, potom pokračovať v liečbe najmenej ďalších 7 dní a udržiavať aktivitu faktora VIII medzi 30 % - 60 % (IU/dl).

Profylaktická liečba

V prípade dlhodobej profylaxie u pacientov s ťažkou formou hemofílie A sa zvyčajne odporúča dávka 20 až 40 IU faktora VIII na kilogram telesnej hmotnosti v intervaloch 2 až 3 dní. V niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, sú potrebné kratšie intervaly dávkovania alebo vyššie dávky.

Pediatrická populácia s hemofiliou A

Dávkovanie v prípade hemofílie A u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov je založené na telesnej hmotnosti, a preto je vo všeobecnosti založené na rovnakých usmerneniach ako v prípade dospelých. V niektorých prípadoch je nevyhnutný kratší interval dávok alebo vyššie dávky. Frekvencia podávania má byť v každom jednotlivom prípade vždy zameraná na klinickú účinnosť.

V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v časti 4.8 a 5.2.

Starší pacienti

Pre starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Rekonštituovaný liek sa má podať injekčne/infúzne pomaly intravenózne, rýchlosťou primeranou pre pacienta.

Rýchlosť podávania injekcie alebo infúzie nemá presiahnuť 6 ml za minútu. Pozorujte pacienta či nemá bezprostredné reakcie. Ak sa vyskytne akákoľvek reakcia v súvislosti s podávaním Voncenta,

musí sa podľa klinického stavu pacienta rýchlosť infúzie znížiť alebo podávanie zastaviť (pozri tiež časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Dôrazne sa odporúča zaznamenať názov a číslo šarže lieku pri každom podaní Voncenta pacientovi, aby sa udržiavali záznamy o prepojení medzi pacientom a šaržou lieku.

Precitlivenosť

Možné sú reakcie z precitlivenosti alergického typu. Pacienti majú byť informovaní o prvotných príznakoch reakcií z precitlivenosti ako je žihľavka, výskyt vyrážok po celom tele, pocit tiesne na hrudníku, dýchavičnosť, hypotenzia a anafylaxia. Ak sa vyskytnú alergické symptómy, majú byť pacienti poučení, že musia podávanie lieku zastaviť a spojiť sa so svojim lekárom. V prípade šoku sa majú dodržiavať všeobecné medicínske postupy na liečbu šoku.

Vírusová bezpečnosť

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, ktoré sú následkom používania liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy, zahŕňajú výber darcov, kontrolu jednotlivých odberov a zmesných jednotiek plazmy zameranú na špecifické markery infekcie a vykonanie efektívnych výrobných krokov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov, ak sú podávané lieky pripravené z ľudskej krvi alebo plazmy. Platí to aj pre neznáme alebo nové vírusy alebo patogény.

Vykonané opatrenia sa považujú za účinné pre obalené vírusy ako sú vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV) a neobalený vírus hepatitídy A (HAV).

Vykonané opatrenia môžu mať len obmedzenú účinnosť pre neobalené vírusy, ako je parvovírus B19.

Infekcia spôsobená parvovírusom B19 môže byť závažná u gravidných žien (infekcia plodu) a jedincov s imunodeficienciou alebo zvýšenou erytropoézou (napr. hemolytická anémia).

V prípade pacientov, ktorí pravidelne/opakovane dostávajú lieky s faktorom VIII/VWF vyrobené z ľudskej plazmy má sa zvážiť vhodné očkovanie (hepatitída A a B).

von Willebrandova choroba

Existuje riziko vzniku trombóz najmä u pacientov so známymi klinickými alebo laboratórnymi rizikovými faktormi. Rizikovní pacienti musia byť preto sledovaní kvôli zachyteniu prvých príznakov trombózy. V súlade s aktuálnymi odporúčaniami sa spravia profylaktické opatrenia proti venóznym trombózam.

Pri liečbe liekom obsahujúcim VWF s obsahom FVIII má ošetrojúci lekár mať na pamäti to, že pokračovanie v liečbe môže zapríčiniť nadmerný vzostup FVIII:C. U pacientov, ktorí dostávajú liek obsahujúci VWF s obsahom FVIII musia byť sledované hladiny FVIII:C v plazme kvôli tomu, aby nebolí hladiny FVIII:C v plazme dlhodobo nadmerné, čím sa zvýši riziko výskytu trombóz a súčasne je potrebné zvážiť zavedenie protitrombotických opatrení (pozri tiež časť 5.2).

U pacientov s VWD, najmä pacientov s typom 3, sa môžu vytvoriť neutralizačné protilátky (inhibítory) proti VWF. Ak sa nedarí dosiahnuť očakávanú hladinu aktivity VWF:RCo v plazme alebo

ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, je potrebné uskutočniť kvantitatívnu analýzu kvôli stanoveniu prítomnosti inhibítora VWF. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora môže byť terapia nielen neúčinná, ale môže viesť aj k anafylaktickej reakcii a je treba uvažovať o iných možnostiach liečby.

Hemofília A

Inhibítory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofiliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 50 dní expozície, ale pokračuje počas celého života, hoci riziko je menej časté.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom inhibítory nízkeho titra predstavujú menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede, než inhibítory vysokého titra.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie a s inhibítormi faktora VIII.

Kardiovaskulárne udalosti

U pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi môže substitučná liečba s FVIII zvýšiť existujúce riziko rozvoja kardiovaskulárnych udalostí.

Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje zariadenie na centrálny venózný prístup (CVAD), má sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, bakteriémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Obsah sodíka

Balenie 250 IU F VIII/600 IU VWF (5 ml rozpúšťadlo) a 500 IU FVIII/1200 IU VWF (5 ml rozpúšťadlo):

obsahuje až 14,75 mg (0,64 mmol) sodíka v jednej injekčnej liekovke, to podľa WHO zodpovedá 0,74 % z 2g sodíka odporúčaného maximálneho denného príjmu pre dospelú osobu.

Balenie 500 IU FVIII/1200 IU VWF (10 ml rozpúšťadlo) a 1000 IU FVIII/2400 IU VWF (10 ml rozpúšťadlo):

obsahuje až 29,50 mg (1,28 mmol) sodíka v jednej injekčnej liekovke, to podľa WHO zodpovedá 1,48 % z 2 g sodíka odporúčaného maximálneho denného príjmu pre dospelú osobu.

Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia sa vzťahujú ako na dospelých tak aj na pediatrických pacientov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie VWF a FVIII s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nevykonal sa reprodukčné štúdie na zvieratách s Voncentom.

von Willebrandova choroba

Skúsenosti v liečbe tehotných a dojčiacich žien nie sú dostupné.

Voncento sa má podávať tehotným alebo dojčiacim ženám s nedostatkom VWF, ak je to jednoznačne indikované, pričom treba vziať do úvahy, že podanie týmto pacientkam zvyšuje riziko hemoragických príhod.

Hemofílie A

Vzhľadom k zriedkavému výskytu hemofílie A u žien nie sú dostupné skúsenosti týkajúce sa liečby počas gravidity a laktácie. Preto sa Voncento má používať počas gravidity a laktácie iba v prípade, ak je to jednoznačne indikované.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje týkajúce sa plodnosti.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Voncento nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Počas liečby s Voncentom sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce reakcie: precitlivenosť alebo alergické reakcie, tromboembolické príhody, horúčka, bolesť hlavy, poruchy chuti a abnormálne testy funkcie pečene. Okrem toho sa u pacientov môžu vyvinúť inhibítory FVIII a VWF.

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Tabuľka uvedená nižšie je podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA.

Frekvencie boli hodnotené podľa nasledujúcich konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($<1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia*	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	inhibícia faktora VIII inhibícia VWF	Menej časté (PTP)** Veľmi časté (PUP)** Neznáme**
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita (vrátane tachykardie, bolesti na hrudi, tlaku na hrudi a bolesti chrbta)	Časté
Poruchy nervového systému	porucha chuti	Menej časté
Poruchy ciev	tromboembolická príhoda	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka bolesť hlavy	Časté Veľmi časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	abnormálne testy funkcie pečene	Menej časté

* Nežiaduce účinky hodnotené vo vzťahu k podávaniu Voncenta

**Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

*** Zaznamenané v postmarketingovom sledovaní, neboli pozorované v klinických štúdiách.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Hypersenzitivita (alergické reakcie)

Hypersenzitivita alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štipanie v mieste infúzie, triašku, začervenanie, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nauzeu, nepokoj, tachykardiu, pocit tiesne na hrudi (vrátane bolesti na hrudi), bolesť chrbta, mravenčenie, dýchanie, sipot) boli pozorované a môžu sa v niektorých prípadoch rozvinúť do závažnej anafylaxie (vrátane šoku).

Inhibícia FVIII

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane Voncenta, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa môže prejavovať ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofilie.

Inhibícia VWF

U pacientov s VWD, predovšetkým u pacientov s typom 3, sa môžu vytvoriť neutralizačné protilátky proti VWF. Ak sa vytvoria takéto inhibítory, takýto stav sa sám o sebe prejavuje nedostatočnou klinickou odpoveďou. Tieto protilátky precipitujú a môžu sa objaviť v súvislosti s anafylaktickými reakciami. Preto sa u pacientov, u ktorých sa vyskytla anafylaktická reakcia, má sa vyhodnotiť prítomnosť inhibítorov. Vo všetkých takýchto prípadoch sa odporúča kontaktovať špecializované centrum na liečbu hemofilie.

Tromboembolické príhody

U pacientov s VWD, najmä u pacientov so známymi klinickými alebo laboratórnymi rizikovými faktormi, existuje riziko výskytu trombotických príhod. U pacientov liečených VWF liekmi s obsahom FVIII môžu nadmerné hladiny FVIII:C v plazme zvýšiť riziko trombotických príhod (pozri tiež časť 4.4).

Informácie o bezpečnosti s ohľadom na transmisívne agensy pozri časť 4.4.

Pediatrická populácia

Očakávaná frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí budú rovnaké ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Päť prípadov predávkovania bolo hlásených z klinických skúšaní. Žiadne nežiaduce reakcie neboli spojené s týmito hláseniami.

Riziko trombózy nemôže byť v prípade vysokého predávkovania vylúčené, najmä u pacientov s VWD.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká: koagulačné faktory, koagulačný faktor VIII a von Willebrandov faktor v kombinácii.

ATC kód: B02BD06

von Willebrandova choroba

Exogénne podávaný VWF vyrobený z ľudskej plazmy pôsobí rovnako ako endogénny VWF.

Podávanie VWF umožňuje korekciu hemostatických abnormalít, ktoré sa prejavujú u pacientov s deficitom VWF (VWD) na dvoch úrovniach:

- VWF obnovuje adhéziu krvných doštičiek na cievny subendotel v mieste poranenia cievy (pretože sa viaže tak na cievny subendotel ako aj na membránu doštičiek) a sprostredkuje primárnu hemostázu, čo sa prejaví skrátením krvácania. Tento účinok nastupuje okamžite a je známe, že vo veľkej miere závisí od úrovne polymerizácie proteínu.
- VWF spôsobuje oneskorenú korekciu súvisiaceho deficitu FVIII. Pri intravenóznom podaní sa VWF viaže na endogénny FVIII (ktorý je pacientom normálne produkovaný) a prostredníctvom stabilizácie tohto faktora predchádza jeho rýchlej degradácii. Z tohto dôvodu podávanie čistého VWF (liek VWF s nízkou hladinou FVIII) sekundárne obnovuje hladinu FVIII:C na normálnu úroveň po prvej infúzii s miernym oneskorením.
- Podávanie lieku VWF s obsahom FVIII:C obnovuje normálnu hladinu FVIII:C okamžite po prvej infúzii.

Hemofília A

Exogénne podávaný FVIII vyrobený z ľudskej plazmy sa správa rovnako ako endogénny FVIII.

Komplex FVIII/VWF pozostáva z dvoch molekúl (FVIII a VWF) s odlišnými fyziologickými funkciami.

Po podaní pacientovi s hemofiliou sa FVIII viaže na VWF v krvnom obehú pacienta.

Aktivovaný FVIII pôsobí ako ko-faktor aktivovaného faktora IX, ktorý urýchľuje konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a umožňuje tvorbu krvnej zrazeniny. Hemofília A je dedičná porucha koagulácie krvi viazaná na pohlavie, spôsobená je znížením hladiny FVIII a jej následkom je ťažké krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, či už spontánne alebo v dôsledku náhodného poranenia alebo chirurgického výkonu. Substitučnou terapiou sa hladina FVIII zvyšuje, čím sa umožňuje dočasná úprava nedostatku tohto faktora a úprava sklonu ku krvácaniu.

Je potrebné poznamenať, že ročná miera krvácania (annualized bleeding rate - ABR) nie je porovnateľná medzi rôznymi koncentrátmi faktorov a medzi rôznymi klinickými štúdiami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

von Willebrandova choroba

Farmakokinetické vlastnosti Voncenta boli hodnotené u pacientov s VWD v stave, keď nedochádzalo ku krvácaniu.

Na základe farmakokinetickej štúdie zahŕňajúcej 12 pacientov ≥ 12 rokov s VWD, boli pozorované nasledujúce farmakokinetické charakteristiky pre VWF: RCo, VWF: Ag, VWF: CB a FVIII:C:

Parameter	VWF:RCo			VWF:Ag			VWF:CB			FVIII:C		
	N	medián	rozsah	N	medián	rozsah	N	medián	rozsah	N	medián	rozsah
Prírastková obnova (IU/ml)/(IU/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
Polčas (h)	8	11,53	6,05-35,10	12	18,39	11,41-27,01	12	14,54	9,36-25,10	10	23,65	7,69-57,48
AUC ₀₋₇₂ (h*IU/ml)	12	14,46	8,56-37,99	12	33,10	22,65-64,68	12	24,32	14,83-41,14	11	27,85	13,15-66,82
MRT (h)	8	13,25	8,59-25,45	12	24,57	15,28-33,60	12	18,74	11,61-28,57	10	36,57	15,62-85,14
C _{max} (IU/ml)	12	1,48	0,93-3,36	12	2,04	1,52-3,66	12	1,60	1,04-2,66	12	1,00	0,57-1,32
T _{max} (h)	12	0,25	0,25-1,03	12	0,25	0,25-1,00	12	0,25	0,25-1,00	12	1,00	0,25-30,00
C _{min} (IU/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
Celkový klírens (ml/(h*kg))	12	6,16	3,06-9,32	12	3,74	2,61-4,78	12	3,20	2,32-4,77	11	1,28	0,62-2,47
V _{ss} (ml/kg)	8	68,3	44,7-158,0	12	74,0	64,5-128,4	12	71,0	47,5-93,7	10	47,5	24,8-72,9

AUC = plocha pod krivkou, C_{max} = maximálna plazmatická koncentrácia; C_{min} = minimálna koncentrácia v plazme; IU = medzinárodná jednotka; MRT = stredná doba zdržania, N = počet subjektov, t_{max} = doba maximálnej koncentrácie; V_{ss} = distribučný objem pri ustálenom stave, VWF: Ag = von Willebrandov faktor: antigén, VWF: CB = von Willebrandov faktor: väzba kolagénu, VWF: RCo = von Willebrandov faktor: ristocetin kofaktor, FVIII:C = faktor VIII: koagulant.

Relatívny obsah HMV(vysokej molekulovej hmotnosti) VWF multimérov u Voncenta sú v priemere 86% v porovnaní s normálnou ľudskou plazmou (NHP).

Hemofília A

Farmakokinetické vlastnosti Voncenta boli hodnotené u pacientov s hemofiliou A v stave, keď nedochádzalo ku krvácaniu.

Na základe farmakokinetickej štúdie zahrňujúcej 16 pacientov ≥ 12 rokov veku s hemofiliou A boli pre FVIII: C zaznamenané nasledujúce farmakokinetické charakteristiky:

FVIII:C			
Parameter	N	Stredná hodnota	Rozsah
Prírastková obnova (IU/ml)/(IU/kg)	16	0,021	0,011-0,032
Polčas (h)	16	13,74	8,78-18,51
AUC ₀₋₄₈ (h*IU/ml)	16	13,09	7,04-21,79
MRT (h)	16	16,62	11,29-26,31
C _{max} (IU/ml)	16	1,07	0,57-1,57
T _{max} (h)	16	0,50	0,42-4,03
C _{min} (IU/ml)	16	0,06	0,02-0,11
Celkový klírens (ml/(h*kg))	16	3,82	2,30-7,11
V _{ss} (ml/kg)	16	61,2	35,1-113,1

AUC = plocha pod krivkou, C_{max} = maximálna plazmatická koncentrácia; C_{min} = minimálna koncentrácia v plazme; IU = medzinárodná jednotka; MRT = stredná doba zdržania, N = počet subjektov, t_{max} = doba maximálnej koncentrácie; V_{ss} = distribučný objem v ustálenom stave; FVIII: C = koagulačný faktor VIII.

Pediatrická populácia

von Willebrandova choroba

Farmakokinetické údaje (FK) u pacientov s von Willebrandovou chorobou sú veľmi podobné tým, ktoré pozorovali u dospeljej populácie.

FK z jednej dávky 80 IU VWF:RCo/kg telesnej hmotnosti bola hodnotená u pediatrických pacientov do 12 rokov s ťažkým VWD (viď tabuľka nižšie). Maximálne koncentrácie VWF markerov (VWF:RCo, VWF:Ag a VWF:CB) a FVIII:C boli dosiahnuté okamžite po infúzii s priemerným IR 0,012 - 0,016 (IU/ml)/(IU/kg) pre VWF markery a 0,018- 0,020 (IU/ml)/(IU/kg) pre FVIII:C. Medián eliminácie $t_{1/2}$ VWF markerov bol medzi 10,00 a 13,48 hodín vzhľadom na to, že FVIII:C mal dlhšie $t_{1/2}$ medzi 11,40 a 19,54 h vzhľadom na platô efektu, ktorý môže predstavovať čistý vplyv na zníženie hladiny exogénneho FVIII, v kombinácii s rastúcou endogénnou hladinou FVIII. FK parametre z opakovaného FK vyhodnotenia boli podobné tým z pôvodného FK. Expozícia Voncentu a dispozície boli porovnateľné medzi subjektmi <6 rokov veku a 6-12 rokov.

Základné nastavenie počiatočných FK parametrov VWF a FVIII:C u subjektov <6 (N = 9) a 6-12 rokov veku (N = 5).

Parameter	VWF:RCo				VWF:Ag				VWF:CB				FVIII:C			
	N	Medián (rozsah)	N	Medián (rozsah)	N	Medián (rozsah)	N	Medián (rozsah)	N	Medián (rozsah)	N	Medián (rozsah)	N	Medián (rozsah)	N	Medián (rozsah)
	<6 rokov		6-12 rokov		<6 rokov		6-12 rokov		<6 rokov		6-12 rokov		<6 rokov		6-12 rokov	
Prírastková recovery (IU/ml)/(IU/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)
Polčas (h)	5	13,48 (4,13-22,44)	3	11,20 (8,55-11,59)	8	11,15 (7,72-22,36)	5	11,00 (8,61-12,14)	8	10,53 (6,08-15,44)	5	10,00 (7,20-12,11)	4	19,54 (17,96-20,70)	3	11,40 (7,05-32,61)
AUC ₀₋₇₂ (h*IU/ml)	9	7,40 (4,26-17,71)	5	10,44 (3,11-15,85)	9	19,41 (11,71-34,55)	5	21,75 (18,72-27,77)	9	15,49 (11,10-25,30)	5	16,46 (12,84-19,63)	8	15,45 (8,25-32,36)	5	19,81 (1,47-34,82)
MRT (h)	5	16,68 (4,36-32,74)	3	12,99 (8,48-13,03)	8	13,31 (9,03-31,68)	5	13,26 (11,06-15,72)	8	12,87 (7,17-20,96)	5	11,70 (9,19-15,22)	4	25,78 (23,87-28,42)	3	15,92 (6,63-44,40)
C _{max} (IU/ml)	9	1,06 (0,69-1,35)	5	1,30 (0,71-1,34)	9	1,66 (1,22-1,92)	5	1,79 (1,44-2,50)	9	1,44 (1,13-1,93)	5	1,28 (1,23-1,83)	8	0,71 (0,46-1,46)	5	0,57 (0,33-0,96)
T _{max} (h)	9	0,55 (0,50-0,62)	5	0,58 (0,50-0,60)	9	0,55 (0,50-0,62)	5	0,58 (0,50-0,60)	9	0,55 (0,50-0,62)	5	0,58 (0,50-0,60)	8	0,58 (0,50-22,52)	5	0,58 (0,50-0,60)
Celková clearance (ml/(h*kg))	5	7,30 (2,82-17,32)	3	7,22 (6,14-8,62)	8	5,63 (2,24-13,13)	5	4,93 (4,48-5,10)	8	7,03 (3,66-11,74)	5	6,22 (5,25-7,14)	4	2,46 (1,29-3,87)	3	4,81 (0,96-26,07)
V _{ss} (ml/kg)	5	112,1 (52,3-135,3)	3	80,1 (73,1-93,8)	8	76,8 (70,3-133,5)	5	67,5 (54,6-70,4)	8	84,4 (67,1-113,8)	5	79,7 (54,7-95,9)	4	67,5 (33,1-92,5)	3	76,6 (42,6-172,9)

AUC = plocha pod krivkou; C_{max} = maximálna plazmatická koncentrácia; IU = medzinárodná jednotka; MRT = stredný rezidenčný čas; N = počet subjektov; t_{max} = čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie; V_{ss} = distribučný objem v ustálenom stave; VWF:Ag = von Willebrandov faktor: antigén; VWF:CB = von Willebrandov faktor: väzba kolagénu; VWF:RCo = von Willebrandov faktor: ristocetín kofaktor, FVIII:C = faktor VIII: koagulant.

Hemofília A

PK u jednej dávky 50 IU FVIII/kg telesnej hmotnosti sa hodnotila v prípade 31 pediatrických pacientov do 12 rokov s hemofiíou A (viď tabuľka nižšie). Maximálna koncentrácia bezprostredne po aplikácii FVIII: C bola dosiahnutá s mediánom IR približne 0,016 (IU/ml)/(IU/kg) na FVIII: C.

Medián eliminácie $t_{1/2}$ FVIII: C bol približne 10 h. PK parametre opakovaného vyhodnotenia PK boli podobné tým z pôvodnej PK. Expozícia Voncento a dispozície boli porovnateľné medzi <6-ročných a 6 až 12 rokov starých jedincov.

Základné nastavenie počiatočných parametrov PK FVIII: C u subjektov <6 (N = 15) a 6-12 rokov (N = 16)

Parameter	FVIII:C					
	N	medián	rozsah	N	medián	rozsah
	<6 years			6-12 years		
Prírastková recovery (IU/ml)/(IU/kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Polčas (h)	15	9,62	7,75-18,20	16	10,00	8,89-12,50
AUC ₀₋₄₈ (h*IU/ml)	15	8,23	3,96-11,04	16	9,90	6,17-17,62
MRT (h)	15	13,51	7,95-17,38	16	13,89	12,11-17,07
C _{max} (IU/ml)	15	0,75	0,46-0,94	16	0,84	0,51-1,21
T _{max} (h)	15	0,58	0,53-0,58	16	0,58	0,50-1,00
Celková clearance (ml/(h*kg))	15	6,22	4,22-11,34	16	4,88	2,54-7,74
V _{ss} (ml/kg)	15	75,3	63,8-197,2	16	71,9	42,1-109,3

AUC = plocha pod krivkou; C_{max} = maximálna plazmatická koncentrácia; C_{min} = minimálna plazmatická koncentrácia; IU = medzinárodná jednotka; MRT = stredný rezidenčný čas; N = počet subjektov; t_{max} = čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie; V_{ss} = distribučný objem v ustálenom stave; FVIII:C = Faktor VIII: koagulant

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Voncento obsahuje ako liečivá FVIII a VWF, ktoré sú získané z ľudskej plazmy a pôsobia ako endogénne zložky plazmy. Predklinické štúdie s opakovaným podávaním dávok (chronická toxicita, kancerogenita a mutagenita) sa z dôvodu vzniku protilátok, ktoré sa tvoria po podaní heterológnej ľudskej bielkoviny, nemohli robiť na konvenčných živočíšnych modeloch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Chlorid vápenatý
Ľudský albumín
Chlorid sodný
Citronan sodný
Sacharóza
Trometamol

Rozpúšťadlo

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibilita

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi, riedidlami alebo rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.1.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita pre použitie bola preukázaná počas 8 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska, liek treba podať okamžite. Ak nie je liek podaný okamžite, čas a podmienky uchovávania po rekonštitúcii pred použitím sú na zodpovednosti užívateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Voncento 250 IU FVIII/600 IU VWF prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

Prášok (250 IU/600 IU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (gumová), diskom (plast) a viečkom (hliník).

5 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (gumová), diskom (plast) a viečkom (hliník).

Jedno balenie obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku s práškom
 - 1 injekčnú liekovku s 5 ml vody na injekciu
 - 1 prepúšťací adaptér s filtrom 20/20
- Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:
- 1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku
 - 1 súpravu na podanie do žily
 - 2 alkoholové tampóny
 - 1 nesterilnú náplast'

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

Balenie 500 IU FVIII/1200 IU VWF (10 ml rozpúšťadlo):

Prášok (500 IU/1200 IU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (gumová), diskom (plast) a viečkom (hliník).

10 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (gumová), diskom (plast) a viečkom (hliník).

Jedno balenie obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku s práškom
 - 1 injekčnú liekovku s 10 ml vody na injekciu
 - 1 prepúšťací adaptér s filtrom 20/20
- Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:
- 1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku
 - 1 súpravu na podanie do žily
 - 2 alkoholové tampóny
 - 1 nesterilnú náplast'

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

Balenie 500 IU FVIII/1200 IU VWF (5 ml rozpúšťadlo):

Prášok (500 IU/1200 IU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (gumová), diskom (plast) a viečkom (hliník).

5 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (gumová), diskom (plast) a viečkom (hliník).

Jedno balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom

1 injekčnú liekovku s 5 ml vody na injekciu

1 prepúšťací adaptér s filtrom 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku

1 súpravu na podanie do žily

2 alkoholové tampóny

1 nesterilnú náplast

Voncento 1000 IU FVIII/2400 IU VWF, prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

Balenie 1000 IU FVIII/2400 IU VWF (10 ml rozpúšťadlo):

Prášok (1000 IU/2400 IU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (gumová), diskom (plast) a viečkom (hliník).

10 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (gumová), diskom (plast) a viečkom (hliník).

Jedno balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom

1 injekčnú liekovku s 10 ml vody na injekciu

1 prepúšťací adaptér s filtrom 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku

1 súpravu na podanie do žily

2 alkoholové tampóny

1 nesterilnú náplast

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

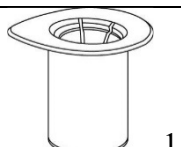
6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

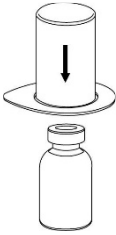
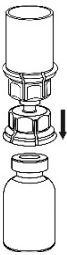
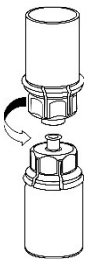
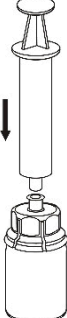
Všeobecné pokyny

Roztok má byť číry alebo slabo opalizujúci. Po filtrácii/natiahnutí (pozri ďalej) sa rekonštituovaný produkt pred aplikáciou vizuálne skontroluje, či neobsahuje častice alebo nemá zmenu sfarbenia. Nepoužívajte viditeľne zakalené roztoky alebo roztoky, ktoré po filtrácii ešte obsahujú vločky alebo častice. Rekonštitúcia a natiahnutie roztoku sa musí vykonávať za aseptických podmienok.

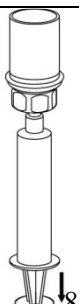
Rekonštitúcia

Zohrejte rozpúšťadlo na izbovú teplotu. Pred otvorením balenia Mix2Vial odstráňte ochranné viečko z injekčnej liekovky s práškom a rozpúšťadlom a zátky očistite antiseptickým roztokom a osušte.

	1. Otvorte Mix2Vial balenie vyklopením viečka. Nevytáhuje Mix2Vial injekčnú liekovku z blistra!
---	---

 2	2. Postavte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom na rovný a čistý povrch a pevne ju držte. Uchopte Mix2Vial spoločne s blistrom a zatlačte hrot konca modrého adaptéru priamo dole cez zátku injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.
 3	3. Opatrne odstráňte blister zo súpravy Mix2Vial tak, že ho držíte za okraj a ťaháte zvislo hore. Presvedčte sa, že ste vytiahli iba blisterový obal a nie Mix2Vial súpravu.
 4	4. Postavte injekčnú liekovku s liekom na rovný a pevný povrch. Otočte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pripojeným setom Mix2Vial a zatlačte hrot priehl'adného konca adaptéru rovno dole cez zátku injekčnej liekovky s liekom. Rozpúšťadlo sa automaticky nasaje do injekčnej liekovky s liekom.
 5	5. Uchopte jednou rukou časť setu Mix2Vial uchytenuú na injekčnej liekovke s liekom. Druhou rukou uchopte časť setu uchytenuú na injekčnej liekovke s rozpúšťadlom a odskrutkujte set proti smeru hodinových ručičiek opatrne na dve časti, aby nedošlo k nadmernému nahromadeniu peny pri rozpustení lieku. Odstráňte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pripojeným modrým adaptérom Mix2Vial setu.
 6	6. Jemne otáčate injekčnú liekovku s pripojeným priehl'adným adaptérom kým sa liek úplne nerozpustí. Netrepte.
 7	7. Nasajte vzduch do prázdnej sterilnej injekčnej striekačky. Kým je injekčná liekovka s liekom postavená dnom dole, spojte injekčnú striekačku s nastavcom Mix2Vial Luer Lock skrutkovaním v smere hodinových ručičiek a vstreknite vzduch do liekovky s liekom.

Natiahnutie a aplikácia

	8. Otočte systém hore dnom a súčasne držte piest injekčnej striekačky stlačený. Natiahnite roztok pomaly do injekčnej striekačky vytáhovaním piestu.
	9. Po natiahnutí roztoku do injekčnej striekačky, uchopte pevne valec injekčnej striekačky (piest smeruje stále dole) a odpojte priehľadný adaptér Mix2Vial setu od injekčnej striekačky odskrutkovaním proti smeru hodinových ručičiek.

Na injekčné podanie Voncenta sa používa iba dodávaná aplikačná súprava, pretože môže dôjsť k zlyhaniu liečby následkom adsorpcie ľudského koagulačného faktora VIII na vnútorný povrch injekčnej striekačky/infúznej súpravy.

V prípade, že sa požaduje veľký objem Voncenta, je možné použiť obsah niekoľkých injekčných liekoviek Voncenta pomocou komerčne dostupnej infúznej súpravy (napr. injekčnej pumpy na intravenóznou aplikáciu lieku). V takom prípade sa už rekonštituovaný roztok Voncenta nesmie viac riediť.

Roztok podávajte pomaly intravenózne (pozri časť 4.2). Ubezpečte sa, že do naplnenej injekčnej striekačky neprenikla krv.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi platnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. augusta 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. apríl 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A
VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE
ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE
SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY
REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE
SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA
LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologických liečiv

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3014 Bern
ŠVAJČIARSKO

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **Oficiálne uvoľnenie šarže**

Podľa článku 114 smernice 2001/83/ES vykoná oficiálne uvoľnenie šarže štátne laboratórium alebo laboratórium určené na tento účel.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do šiestich mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľka 250 IU/600 IU****1. NÁZOV LIEKU**

Voncento 250 IU FVIII/600 IU VWF (5 ml rozpúšťadlo) prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

Ľudský koagulačný faktor VIII/Ľudský von Willebrandov faktor

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Ľudský koagulačný faktor VIII 250 IU

Ľudský von Willebrandov faktor 600 IU

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné pomocné látky: chlorid vápenatý, ľudský albumín, chlorid sodný, citran sodný, sacharóza, trometamol. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

1 injekčná liekovka s práškom

1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu

1 prepúšťací adaptér s filtrom 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku

1 súpravu na podanie do žily

2 alkoholové tampóny

1 nesterilnú náplasť

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/13/857/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Voncento 250 IU/600 IU

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná liekovka s práškom 250 IU/600 IU****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Voncento 250 IU FVIII/600 IU VWF prášok na injekčný/infúzny roztok
Na i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

koagulačný faktor VIII 250 IU
von Willebrandov faktor 600 IU

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Označenie injekčnej liekovky s rozpúšťadlom 5 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľka 500 IU/1200 IU****1. NÁZOV LIEKU**

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF (10 ml rozpúšťadlo) prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok
ľudský koagulačný faktor VIII/ľudský von Willebrandov faktor

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

ľudský koagulačný faktor VIII 500 IU
ľudský von Willebrandov faktor 1200 IU

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné pomocné látky: chlorid vápenatý, ľudský albumín, chlorid sodný, citran sodný, sacharóza, trometamol. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

1 injekčná liekovka s práškom
1 injekčná liekovka s 10 ml vody na injekciu
1 prepúšťací adaptér s filtrom 20/20
Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:
1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku
1 súpravu na podanie do žily
2 alkoholové tampóny
1 nesterilnú náplasť

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/13/857/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Voncento 500 IU/1200 IU

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná liekovka s práškom 500 IU/1200 IU****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF prášok na injekčný/infúzny roztok
Na i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

koagulačný faktor VIII 500 IU
von Willebrandov faktor 1200 IU

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Označenie injekčnej liekovky s rozpúšťadlom 10 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľka 500 IU/1200 IU****1. NÁZOV LIEKU**

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF (5 ml rozpúšťadlo) prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok
ľudský koagulačný faktor VIII/ľudský von Willebrandov faktor

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

ľudský koagulačný faktor VIII 500 IU
ľudský von Willebrandov faktor 1200 IU

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné pomocné látky: chlorid vápenatý, ľudský albumín, chlorid sodný, citran sodný, sacharóza, trometamol. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

1 injekčná liekovka s práškom
1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu
1 prepúšťací adaptér s filtrom 20/20
Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:
1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku
1 súpravu na podanie do žily
2 alkoholové tampóny
1 nesterilnú náplasť

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/13/857/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Voncento 500 IU/1200 IU

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná liekovka s práškom 500 IU/1200 IU****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF prášok na injekčný/infúzny roztok
Na i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

koagulačný faktor VIII 500 IU
von Willebrandov faktor 1200 IU

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Označenie injekčnej liekovky s rozpúšťadlom 5 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľka 1000 IU/2400 IU****1. NÁZOV LIEKU**

Voncento 1000 IU FVIII/2400 IU VWF (10 ml rozpúšťadlo) prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok
ľudský koagulačný faktor VIII/ľudský von Willebrandov faktor

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

ľudský koagulačný faktor VIII 1000 IU
ľudský von Willebrandov faktor 2400 IU

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné pomocné látky: chlorid vápenatý, ľudský albumín, chlorid sodný, citran sodný, sacharóza, trometamol. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

1 injekčná liekovka s práškom
1 injekčná liekovka s 10 ml vody na injekciu
1 prepúšťací adaptér s filtrom 20/20
Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:
1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku
1 súpravu na podanie do žily
2 alkoholové tampóny
1 nesterilnú náplast

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/13/857/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Voncento 1000 IU/2400 IU

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná liekovka s práškom 1000 IU/2400 IU****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Voncento 1000 IU FVIII/2400 IU VWF prášok na injekčný/infúzny roztok
Na i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

koagulačný faktor VIII 1000 IU
von Willebrandov faktor 2400 IU

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Označenie injekčnej liekovky s rozpúšťadlom 10 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
Škatuľka aplikačnej súpravy (vnútorná škatuľka)

1. NÁZOV LIEKU

Aplikačná súprava

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Voncento 250 IU FVIII/600 IU VWF (5 ml rozpúšťadlo) prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF (10 ml rozpúšťadlo) prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF (5 ml rozpúšťadlo) prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

Voncento 1000 IU FVIII/2400 IU VWF (10 ml rozpúšťadlo) prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

ľudský koagulačný faktor VIII
ľudský von Willebrandov faktor

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Voncento a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Voncento
3. Ako používať Voncento
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Voncento
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Voncento a na čo sa používa

Tento liek je vyrobený z ľudskej plazmy (tekutá časť krvi) a obsahuje liečivá, ktoré sa nazývajú ľudský koagulačný faktor VIII (FVIII) a ľudský von Willebrandov faktor (VWF).

Voncento sa používa pre všetky vekové skupiny na prevenciu alebo na zastavenie krvácania, ktoré spôsobuje nedostatok VWF pri von Willebrandovej chorobe (VWD) a nedostatok faktora VIII pri hemofilii A. Voncento sa používa iba ak liečba inými liekmi, napr. desmopresínom, je neúčinná alebo nemôže byť podávaná.

VWF a FVIII sa podieľajú na zrážaní krvi. Nedostatok oboch faktorov znamená, že sa krvná zrazenina nevytvára tak rýchlo ako je potrebné a zvyšuje sa sklon ku krvácaniu. Náhrada VWF a FVIII liekom Voncento dočasne napráva mechanizmus zrážania krvi.

Voncento obsahuje ako FVIII tak aj VWF, preto je dôležité vedieť, ktorý faktor viac potrebujete. Pokiaľ máte hemofiliu A, váš lekár vám predpíše Voncento s určitým počtom jednotiek FVIII. Pokiaľ máte VWD, váš lekár vám predpíše Voncento s určitým počtom jednotiek VWF.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Voncento

Nepoužívajte Voncento

- ak ste alergický na VWF alebo FVIII alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Sledovateľnosť

Dôrazne sa odporúča, pri každom podaní Voncenta si zaznamenajte dátum podania, číslo šarže a vstreknutý objem do vášho záznamu o liečbe. .

Pred použitím Voncenta sa poraďte so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou:

- Môžu sa vyskytnúť alergické reakcie (precitlivenosť). **Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, prerušte ihneď používanie lieku a kontaktujte vášho lekára.** Váš lekár vás bude informovať o **prvotných príznakoch reakcií z precitlivenosti**. Patria medzi ne žihľavka, kožné vyrážky po celom tele, pocit zvierania hrudníka, sipot, pokles krvného tlaku a anafylaxia (závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje vážne ťažkosti s dýchaním alebo závrat).
- Tvorba **inhibítorov** (protilátok) je známa komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby všetkými liekmi s faktorom VIII. Tieto inhibítory, najmä vo veľkých množstvách, zabráňujú správne účinku liečby a vy alebo vaše dieťa budete starostlivo sledovaní, či sa tieto inhibítory vytvoria. Ak u vás alebo vášho dieťaťa nebude možné krvácanie dostať pomocou lieku Voncento pod kontrolu, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.
- Ak vás informovali, že máte ochorenie srdca alebo ste vystavený rizikám ochorenia srdca, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak na podanie Voncenta budete potrebovať zariadenie na centrálny žilový prístup (CVAD), váš lekár má zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, baktérií v krvi (bakteriémia) a vytvorenia krvnej zrazeniny v cieve (trombóza) v mieste zavedenia katétra.
- von Willebrandova choroba
Ak je u vás známe riziko vzniku krvných zrazenín, musíte byť sledovaný, či sa u vás nevyskytnú prvotné príznaky trombózy (krvné zrazeniny). Váš lekár vám poskytne liečbu na prevenciu trombózy.

Bezpečnosť z hľadiska vírusov

Pri výrobe liekov z ľudskej krvi alebo plazmy výrobcovia zavádzajú určité opatrenia, aby sa zabránilo prenosu infekcií na pacientov. Medzi ne patria:

- starostlivý výber darcov krvi a plazmy s cieľom vylúčiť potenciálnych nositeľov infekcií,
- testovanie jednotlivých odberov krvi a zmiešanej plazmy na prítomnosť vírusov/infekcií,
- zahrnúť do procesu spracovania krvi alebo plazmy také kroky, ktoré dokážu vírusy zneškodniť alebo odstrániť.

Napriek týmto opatreniam nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekcie pri podávaní liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy. Platí to aj pre akékoľvek neznáme alebo nové vírusy alebo iné typy infekcií.

Vykonané opatrenia sú považované za účinné v prípade takzvaných „obalených vírusov“ ako je napríklad vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV, vírus AIDS), vírusy hepatitídy B a hepatitídy C (ktoré spôsobujú zápal pečene) a pre neobalené vírusy hepatitídy A (ktoré tiež spôsobujú infekčný zápal pečene).

Tieto opatrenia môžu mať len obmedzený účinok proti neobaleným vírusom, ako je parvovírus B19.

Infekcia spôsobená parvovírusom B19 môže byť nebezpečná

- pre tehotné ženy (je tu riziko prenosu infekcie na plod) a
- pre jedincov, ktorí majú oslabený imunitný systém alebo trpia zvýšenou tvorbou červených krviniek následkom niektorého druhu anémie (napr. anémia kosáčikovitá alebo hemolytická anémia).

Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste zvážili vakcináciu proti hepatitíde A a B, ak dostávate pravidelne/opakovane lieky vyrobené z ľudskej plazmy, tak ako je Voncento.

Deti a dospelávajúci

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre deti a dospelávajúcich.

Iné lieky a Voncento

- Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Počas tehotenstva a dojčenia sa Voncento má podávať iba vtedy, ak je to nevyhnutné .

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Voncento nemá vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo a používať stroje.

Voncento obsahuje sodík

Balenie 250 IU FVIII/600 IU VWF (5 ml rozpúšťadlo) a 500 IU FVIII/1200 IU VWF (5 ml rozpúšťadlo) obsahuje až 14,75 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke (hlavná surovina na varenie/kuchynská soľ). To zodpovedá 0,74 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelých.

Balenie 500 IU FVIII/1200 IU VWF (10 ml rozpúšťadlo) a 1000 IU FVIII/2400 IU VWF (10 ml rozpúšťadlo) obsahuje až 29,50 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke (hlavná surovina na varenie/kuchynská soľ). To zodpovedá 1,48 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelých.

3. Ako používať Voncento

Vaša liečba sa má viesť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch krvnej zrážanlivosti.

Ak váš lekár posúdi, že si môžete podávať Voncento sami, príslušné pokyny vám poskytne váš lekár. Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Dávka

Množstvo von VWF a FVIII, ktoré potrebujete dostať a doba liečby závisia od:

- závažnosti vašej choroby
- mieste a intenzite krvácania
- vašom klinickom stave
- vašej telesnej hmotnosti

(Pozri tiež časť „Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov“).

Ak vám bol Voncento predpísaný na domáce používanie, váš lekár vám poskytne informácie, akým spôsobom si podávať injekcie a aké množstvo lieku užívať. Postupujte podľa pokynov, ktoré vám dal váš lekár.

Použitie u detí a dospelých

Dávkovanie u detí a dospelých vo veku < 18 rokov je založené na telesnej hmotnosti, a preto je zvyčajne založené na rovnakých pokynoch ako pre dospelých. V niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné vyššie dávky.

Ak použijete viac Voncenta, ako máte

V klinickej štúdií bolo hlásených päť prípadov predávkovania. Žiadne nežiaduce reakcie neboli spojené s týmito hláseniami.

Napriek tomu riziko tvorby krvných zrazenín (trombózy) nemôže byť vylúčené v prípade závažného predávkovania a to najmä u pacientov s VWD.

Ak zabudnete použiť Voncento

- Okamžite použite vašu ďalšiu dávku a pokračujte v pravidelných intervaloch podľa pokynov vášho lekára.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Voncento

Neprestávajte s používaním Voncento bez konzultácie s vaším lekárom.

Rekonštitúcia a aplikácia

Všeobecné pokyny:

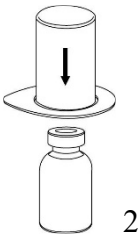
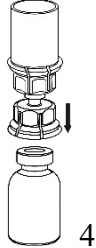
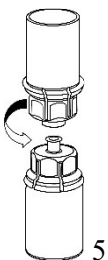
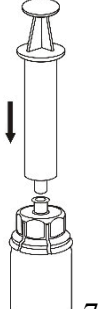
- Prášok sa musí rozpustiť v rozpúšťadle (tekutine) a natiahnuť z injekčnej liekovky za aseptických podmienok.
- Voncento sa nesmie miešať s inými liekmi, riedidlami alebo rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.
- Roztok má byť číry alebo slabo opalizujúci, to znamená, že môže drobnými čiastočkami rozptýliť svetlo, ale nesmie obsahovať žiadne viditeľné častice. Po filtrácii alebo natiahnutí (pozri ďalej) sa roztok pred použitím vizuálne skontroluje. Nepoužívajte roztok, ak je viditeľne zakalený alebo obsahuje vločky alebo častice.
- Nepoužitý liek alebo odpadový materiál sa musia zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami a podľa pokynov vášho lekára.

Rekonštitúcia

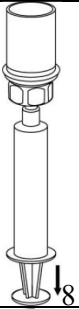
Zohrejte neotvorené injekčné liekovky s práškom Voncenta a rozpúšťadlom na izbovú teplotu. Toto môžete urobiť buď udržiavaním injekčných liekoviek pri izbovej teplote približne 1 hodinu, alebo podržaním injekčných liekoviek v rukách na niekoľko minút. Injekčné liekovky NEVYSTAVUJTE priamemu zdroju tepla. Injekčné liekovky nezohrejte na teplotu prevyšujúcu teplotu ľudského tela (37 °C).

Opatrne odstráňte ochranné viečka z injekčných liekoviek, očistite odkryté gumové zátky tampónom napusteným alkoholom. Pred otvorením balenia Mix2Vial (ktorý obsahuje filtračnú prenosovú súpravu) nechajte injekčné liekovky oschnúť, potom postupujte podľa pokynov nižšie.

	1. Otvorte Mix2Vial balenie vyklopením viečka. Nevytahujte Mix2Vial injekčnú liekovku z blistra!
---	---

	2. Postavte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom na rovný a čistý povrch a pevne ju držte. Uchopte Mix2Vial spoločne s blistrom a zatlačte hrot konca modrého adaptéru priamo dole cez zátku injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.
	3. Opatrne odstráňte blister zo súpravy Mix2Vial tak, že ho držíte za okraj a ťaháte zvislo hore. Presvedčte sa, že ste vytiahli iba blistrový obal a nie Mix2Vial súpravu.
	4. Postavte injekčnú liekovku s liekom na rovný a pevný povrch. Otočte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pripojeným setom Mix2Vial hore dnom a zatlačte hrot prieľadného konca adaptéru rovno dole cez zátku injekčnej liekovky s liekom. Rozpúšťadlo sa automaticky nasaje do injekčnej liekovky s liekom.
	5. Uchopte jednou rukou časť setu Mix2Vial uchytenú na injekčnej liekovke s liekom. Druhou rukou uchopte časť setu uchytenú na injekčnej liekovke s rozpúšťadlom a odskrutkujte set proti smeru hodinových ručičiek opatrne na dve časti, aby sa zabránilo nadmernému nahromadeniu peny pri rozpúšťaní lieku. Odstráňte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pripojeným modrým adaptérom Mix2Vial setu.
	6. Jemne otáčajte injekčnú liekovku s pripojeným prieľadným adaptérom kým sa liek úplne nerozpustí. Injekčnou liekovkou netrepať.
	7. Nasajte vzduch do prázdnej sterilnej injekčnej striekačky. Kým je injekčná liekovka s liekom postavená dnom dole, spojte injekčnú striekačku s nastavcom Mix2Vial Luer Lock skrutkovaním v smere hodinových ručičiek a vstreknite vzduch do injekčnej liekovky s liekom.

Natiahnutie a aplikácia

	8. Otočte systém hore dnom a súčasne držte piest injekčnej striekačky stlačený a natiahnite roztok pomaly do injekčnej striekačky vytáhovaním piestu.
	9. Po natiahnutí roztoku do injekčnej striekačky, uchopte pevne valec injekčnej striekačky (piest smeruje stále dole) a odpojte priehľadný adaptér Mix2Vial setu od injekčnej striekačky odskrutkovaním proti smeru hodinových ručičiek.

Použite set na venepunkciu dodávaný spolu s liekom, zaveďte ihlu do žily. Nechajte pretekať krv späť na koniec hadičky. Pripojte injekčnú striekačku so závitom na uzavretý koniec venepunkčnej súpravy. Odporúča sa použiť plastové jednorazové injekčné striekačky, pretože sklenený povrch všetkých sklenených injekčných striekačiek majú dispozíciu zadržiavať roztoky tohto typu. **Podľa pokynov získaných od svojho lekára sa injekcia/infúzia rekonštituovaného roztoku pomaly podáva (rýchlosťou nie väčšou ako 6 ml za minútu) do žily.** Dávajte pozor, aby sa nedostala žiadna krv do injekčnej striekačky obsahujúcej liek.

V prípade, že sa požaduje veľký objem Voncenta, je možné použiť obsah niekoľkých injekčných liekoviek Voncenta pomocou komerčne dostupnej infúznej súpravy (napr. injekčnej pumpy na intravenóznú aplikáciu lieku). V takom prípade sa už rekonštituovaný roztok Voncenta nesmie viac riediť.

Pozorujte sa, či sa u vás nevyskytne akákoľvek nežiaduca reakcia. Ak sa vyskytne akákoľvek reakcia, ktorá môže súvisieť s podaním Voncenta, injekciu alebo infúziu musíte prerušiť (pozri tiež časť 2).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Voncento môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prosím, kontaktujte okamžite vášho lekára ak:

- **spozorujete príznaky alergických reakcií**
V niektorých prípadoch môže sa rozvinúť závažná alergická reakcia (anafylaxia), ktorá spôsobuje ťažkosti s dýchaním, závraty alebo šok. Alergické reakcie môžu zahŕňať nasledujúce príznaky: opuch tváre, jazyka, úst alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním a prehĺtaním, žihľavka, sipot, pálenie a pichanie v mieste podania infúzie, zimnica, návaly horúčavy, kožná vyrážka po celom tele, bolesť hlavy, pokles krvného tlaku, nepokoj, zrýchlený tep srdca, pocit zvierania hrudníka (vrátane bolesti na hrudníku a nepríjemného pocitu alebo tlaku hrudníku), bolesť chrbta, únava (letargia), napínanie na vracanie, vracanie, mravenčenie.
- **spozorujete, že liek prestane správne účinkovať** (krvácanie sa nezastaví).

U detí, ktoré zatiaľ neboli liečené liekmi s faktorom VIII, sa inhibičné protilátky môžu vytvárať veľmi často (viac ako 1 z 10 pacientov) (pozri časť 2). Riziko je však menej časté (menej ako 1 zo 100 pacientov) u pacientov, ktorí boli faktorom VIII liečení v minulosti (viac ako 150 dní od liečby). Vaše lieky alebo lieky vášho dieťaťa v takom prípade nemusia správne účinkovať a u vás alebo vášho dieťaťa sa môže objaviť trvalé krvácanie.

Môže sa u vás vytvoriť inhibítor (neutralizačná protilátka) na VWF, v takom prípade už VWF nebude správne účinkovať.

- **spozorujete príznaky poruchy prietoku krvi vo vašich končatinách (napr. studené a bledé končatiny) alebo životne dôležitých orgánov (napr. silná bolesť na hrudi)**

Existuje riziko vzniku krvných zrazenín (trombóza), najmä u pacientov so známymi rizikovými faktormi (pozri tiež časť 2).

Nasledujúci vedľajší účinok bol pozorovaný *veľmi často* (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Bolesť hlavy

Nasledujúce vedľajšie účinky boli pozorované *často* (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Zvýšenie telesnej teploty

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované *menej často* (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Poruchy chuti (dysgeusia)
- Abnormálne pečeňové testy

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Očakávané vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich budú rovnaké ako u dospelých.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Voncento

- Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a na škatuľke.
- Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
- Neuchovávať v mrazničke.
- Voncento neobsahuje konzervačné látky, takže rekonštituovaný roztok sa má použiť okamžite.
- Ak rekonštituovaný roztok nie je podaný okamžite, čas a podmienky uchovávania pred použitím sú na zodpovednosti užívateľa.
- Uchovávať injekčnú liekovku v škatuľke na ochranu pred svetlom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Voncento obsahuje

Liečivo je:

250 IU ľudský koagulačný faktor VIII (FVIII) a 600 IU ľudský von Willebrandov faktor (VWF) v injekčnej liekovke; po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekciu približne 50 IU/ml FVIII a 120 IU/ml VWF.

500 IU ľudský koagulačný faktor VIII (FVIII) a 1200 IU ľudský von Willebrandov faktor (VWF) v injekčnej liekovke; po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekciu približne 50 IU/ml FVIII a 120 IU/ml VWF.

500 IU ľudský koagulačný faktor VIII (FVIII) a 1200 IU ľudský von Willebrandov faktor (VWF) v injekčnej liekovke; po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekciu približne 100 IU/ml FVIII a 240 IU/ml VWF.

1000 IU ľudský koagulačný faktor VIII (FVIII) a 2400 IU ľudský von Willebrandov faktor (VWF) v injekčnej liekovke; po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekciu približne 100 IU/ml FVIII a 240 IU/ml VWF.

Pozri časť „*Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov*” pre ďalšie informácie.

Ďalšie zložky sú:

chlorid vápenatý, ľudský albumín, chlorid sodný, citronan sodný, sacharóza, trometamol.

Pozri časť 2 „Voncento obsahuje sodík“.

Rozpúšťadlo: Voda na injekciu

Ako vyzerá Voncento a obsah balenia

Voncento je dodávaný ako biely prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Pripravený roztok má byť číry až slabo opalizujúci, to znamená, že môže drobnými čiastočkami rozptýliť svetlo, avšak nesmie obsahovať žiadne viditeľné častice.

Injekčná liekovka s liekom a injekčná liekovka s rozpúšťadlom je sklenená fľaštička s gumovou zátkou, plastovým diskom a hliníkovým viečkom.

Obsah balenia

Jedno balenie 250 IU/600 IU alebo 500 IU/1200 IU obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom

1 injekčnú liekovku s 5 ml vody na injekciu

1 prepúšťací adaptér s filtrom 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku

1 súpravu na podanie do žily

2 alkoholové tampóny

1 nesterilnú náplasť

Jedno balenie 500 IU/1200 IU alebo 1000 IU/2400 IU obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom

1 injekčnú liekovku s 10 ml vody na injekciu

1 prepúšťací adaptér s filtrom 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku

1 súpravu na podanie do žily

2 alkoholové tampóny

1 nesterilnú náplast

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring EΠIE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dávkovanievon Willebrandova choroba

Dôležité je vypočítať dávku na základe špecifikovaného počtu IU VWF: RCo.
Všeobecne 1 IU/kg VWF:RCo zvýši hladinu VWF:RCo v obehu o 0,02 IU/ml (2 %).

Dosiahnuť sa má hladina VWF:RCo > 0,6 IU/ml (60 %) a hladina FVIII:C > 0,4 IU/ml (40 %).

Požadovaná liečba

Na dosiahnutie hemostázy sa zvyčajne odporúča 40 - 80 IU/kg VWF (VWF:RCo) a 20 - 40 IU/kg FVIII:C telesnej hmotnosti.

Začiatková dávka von Willebrandovho faktora by mala byť 80 IU/kg, najmä u pacientov s typom 3 von Willebrandovej choroby, kde sa na udržanie adekvátnych hladín požadujú väčšie dávky, ako u iných typov von Willebrandovej choroby.

Prevenencia hemorágie v prípade chirurgického zákroku alebo vážnej traumy:

Na prevenciu masívneho krvácania počas alebo po chirurgickom zákroku má sa injekcia podať 1 alebo 2 hodiny pred chirurgickým zákrokom.

Príslušná dávka sa má podávať každých 12 - 24 hodín. Dávka a doba liečby závisí na klinickom stave pacienta, na type a závažnosti krvácania a na hladinách oboch faktorov VWF:RCo a FVIII:C.

Pri používaní lieku obsahujúceho ako liečivo VWF, má si byť ošetrojúci lekár vedomý, že pokračujúca liečba môže spôsobiť nadmerný vzostup hladín FVIII:C. Po 24 - 48 hodinách liečby sa má zvážiť zníženie dávok a/alebo predĺženie intervalu medzi dávkami alebo použitie lieku VWF obsahujúceho nízku hladinu FVIII, aby sa zabránilo nadmernému vzostupu FVIII:C.

Profylaktická liečba

Pri dlhodobej profylaxii u pacientov s VWD sa môže podávať dávka 25-40 IU VWF:RCo/kg telesnej hmotnosti pri frekvencii 1-3 krát týždenne. U pacientov s gastrointestinálnym krvácaním alebo menorágiou sú potrebné kratšie intervaly alebo vyššie dávky. Dávka a trvanie liečby bude závisieť od klinického stavu pacienta, ako aj plazmatických hladín VWF:RCo a FVIII:C.

Pediatrická populácia s VWD

Liečba krvácania

U pediatrických pacientov sa zvyčajne odporúča na liečbu krvácania 40 až 80 IU/kg von Willebrandovho faktora (VWF:RCo), čo zodpovedá 20 až 40 IU FVIII:C/kg telesnej hmotnosti (BW).

Profylaktická liečba

Pacienti vo veku 12 až 18 rokov: Dávkovanie je podľa rovnakých pokynov ako pre dospelých.

Pacienti vo veku <12 rokov: Na základe výsledkov z klinického skúšania s pediatrickými pacientami do 12 rokov bolo zdokumentované, že majú nižšiu expozíciu VWF a dávky na profylaxiu sa majú určiť v rozmedzí 40 - 80 IU VWF:RCo/kg telesnej hmotnosti 1 až 3x týždenne.

Dávka a trvanie liečby závisia od klinického stavu pacienta, ako aj od plazmatických hladín VWF:RCo a FVIII:C.

Hemofília A

Dôležité je vypočítať dávku na základe špecifikovaného počtu IU faktora VIII:C.

Dávka a dĺžka substitučnej terapie závisí od závažnosti deficitu faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet podaných jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sú stanovené oproti súčasnemu štandardu WHO pre lieky s obsahom koncentrátu faktora VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď v percentách (vzhľadom k normálnej ľudskej plazme) alebo prednostne v medzinárodných jednotkách (vzhľadom k medzinárodnému štandardu pre faktor VIII v plazme).

1 IU aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v 1 ml normálnej ľudskej plazmy.

Požadovaná liečba

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII vychádza z empirického predpokladu, že podanie 1 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu faktora VIII v plazme asi o 2 % normálnej aktivity (2 IU/dl). Požadovaná dávka sa stanoví podľa nasledujúceho vzorca:

Požadované jednotky = telesná hmotnosť (kg) x požadovaný vzostup faktora VIII (% alebo IU/dl) x 0,5

Množstvo, ktoré sa má podať, a frekvencia podávania má vždy smerovať ku klinickej účinnosti v individuálnom prípade.

V prípade nasledujúcich hemoragických príhod aktivita faktora VIII nemá počas príslušného obdobia klesnúť pod stanovenú hladinu plazmatickej aktivity (v % normálu alebo IU/dl).

Nasledujúca tabuľka môže byť použitá ako návod pre stanovenie dávky pri hemoragických príhodách a chirurgických výkonoch:

Stupeň krvácania/ Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávkovania (hodiny)/ Dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalstva alebo do ústnej dutiny	20 - 40	Infúziu opakovať každých 12 -24 hodín. Najmenej 1 deň, kým sa krvácanie nezastaví, čo sa prejaví ústupom bolesti alebo zahojením.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalstva alebo hematóm	30 - 60	Infúziu opakovať každých 12 – 24 hodín , počas 3 – 4 alebo viacerých dní, kým bolesť a akútna slabosť neustúpi
Život ohrozujúce krvácanie	60 – 100	Infúziu opakovať každých 8 – 24 hodín až kým nepominie ohrozenie života
Chirurgické výkony		
Menšie chirurgické výkony vrátane extrakcie zubov	30 - 60	Každých 24 hodín, najmenej 1 deň, až do zahojenia.
Veľké chirurgické výkony	80 – 100 (pred a po operácii)	Infúziu opakovať každých 8 – 24 hodín, pokiaľ nedôjde k uspokojivému zahojeniu rany, potom pokračovať v liečbe najmenej 7 dní a udržiavať aktivitu faktora VIII medzi 30 % – 60 % (IU/dl)

Monitorovanie liečby

Počas liečby sa odporúča vhodným spôsobom stanovovať hladiny faktora VIII, čo pomôže určiť podávanú dávku a frekvenciu infúzií. U jednotlivých pacientov sa môže reakcia na podávanie faktora VIII líšiť tým, že sú dosahované rôzne hladiny *in vivo* a rôzne biologické polčasy. U pacientov s podváhou alebo nadváhou sa vyžaduje upraviť dávku určenú podľa telesnej hmotnosti. Obzvlášť v prípadoch veľkých chirurgických výkonov je nevyhnutné presne sledovať substitučnú liečbu pomocou koagulačnej analýzy (aktivita faktora VIII v plazme).

Profylaktická liečba

Pri dlhodobej profylaxii u pacientoch s ťažkou formou hemofilie A sa zvyčajne odporúča dávka 20 až 40 IU faktora VIII na kilogram telesnej hmotnosti v intervaloch 2 až 3 dni. V niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientoch je nutný kratší interval dávok alebo vyššie dávky.

Pediatrická populácia s hemofiliou A

U detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov s hemofiliou A platia tie isté pravidlá dávkovania odvodené od telesnej hmotnosti ako u dospelých. V niektorých prípadoch je nevyhnutný kratší interval dávok alebo vyššie dávky. Frekvencia podávania ma byť v každom jednotlivom prípade vždy zameraná na klinickú účinnosť.

Starší pacienti

Pre starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.