

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Voncento 250 i.e. FVIII/ 600 i.e. VWF (5 ml vehikel) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Voncento 500 i.e. FVIII/ 1200 i.e. VWF (10 ml vehikel) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Voncento 500 i.e. FVIII/ 1200 i.e. VWF (5 ml vehikel) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Voncento 1000 i.e. FVIII/ 2400 i.e. VWF (10 ml vehikel) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Voncento 250 i.e. FVIII/ 600 i.e. VWF prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala s praškom vsebuje nominalno:

- 250 i.e.* humanega koagulacijskega faktorja VIII** (FVIII).
- 600 i.e.*** humanega von Willebrandovega faktorja** (VWF).

Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml vode za injekcije vsebuje raztopina 50 i.e./ml FVIII in 120 i.e./ml VWF.

Voncento 500 i.e. FVIII/ 1200 i.e. VWF prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala s praškom vsebuje nominalno:

- 500 i.e.* humanega koagulacijskega faktorja VIII** (FVIII).
- 1200 i.e.*** humanega von Willebrandovega faktorja** (VWF).

Po rekonstituciji s priloženimi 10 ml vode za injekcije vsebuje raztopina 50 i.e./ml FVIII in 120 i.e./ml VWF.

Voncento 500 i.e. FVIII/ 1200 i.e. VWF prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala s praškom vsebuje nominalno:

- 500 i.e.* humanega koagulacijskega faktorja VIII** (FVIII).
- 1200 i.e.*** humanega von Willebrandovega faktorja** (VWF).

Po rekonstituciji s priloženimi 5 ml vode za injekcije vsebuje raztopina 100 i.e./ml FVIII in 240 i.e./ml VWF.

Voncento 1000 i.e. FVIII/ 2400 i.e. VWF prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala s praškom vsebuje nominalno:

- 1000 i.e.* humanega koagulacijskega faktorja VIII** (FVIII).
- 2400 i.e.*** humanega von Willebrandovega faktorja** (VWF).

Po rekonstituciji s priloženimi 10 ml vode za injekcije vsebuje raztopina 100 i.e./ml FVIII in 240 i.e./ml VWF.

* Aktivnost (i.e.) FVIII je določena s pomočjo kromogenega preskusa po Evropski farmakopeji. Specifična aktivnost FVIII zdravila Voncento, pred dodatkom stabilizatorja, je približno 70 i.e. FVIII/mg beljakovin.

** pridobljen iz plazme človeških darovalcev

*** Aktivnost VWF je določena s pomočjo WHO standarda za VWF. Specifična aktivnost VWF zdravila Voncento, pred dodatkom stabilizatorja, je približno 100 i.e. VWF/mg beljakovin.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo Voncento vsebuje približno 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) natrija.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje
Bel prašek in bister, brezbarven vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Voncento se lahko uporablja pri vseh starostnih skupinah.

Von Willebrandova bolezen (VWB)

Preprečevanje in zdravljenje krvavitev ali kirurških krvavitev pri bolnikih s VWB, ko samo zdravljenje z dezmozpresinom (DDAVP) ni učinkovito ali je kontraindicirano.

Hemofilija A (prirojeno pomanjkanje FVIII)

Profilaksa in zdravljenje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje VWB in hemofilije A naj nadzoruje zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju motenj hemostaze.

Odločitev o tem, ali se sme uporabljati zdravilo za bolnike s VWB in hemofilijo A doma, mora sprejeti lečeči zdravnik, ki mora tudi poskrbeti za ustrezno izobraževanje ter uporabo v določenih časovnih presledkih tudi preverjati.

Razmerje med FVIII:C in VWF:Rco v viali je približno 1:2,4.

Spremljanje zdravljenja

Med potekom zdravljenja je priporočljivo ustrezno določanje ravni faktorja VIII, kot vodilo za določanje odmerka in pogostosti ponavljajočih se injekcij. Posamezni bolniki se lahko med seboj razlikujejo pri svojem odzivu na faktor VIII, kar se kaže z različnimi razpolovnimi dobami in različnimi ravni povrnitve aktivnosti. Odmerek, ki temelji na telesni masi, je morda treba prilagoditi pri bolnikih s prenizko ali prekomerno telesno maso. Zlasti pri velikih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja z analizo koagulacije (aktivnosti faktorja VIII v plazmi).

Odmerjanje

von Willebrandova bolezen

Pomembno je, da odmerek izračunamo z uporabo števila i.e. določenega VWF:RCo.
Na splošno 1 i.e./kg VWF:RCo dvigne raven VWF:RCo v krvnem obtoku za 0,02 i.e./ml (2 %).

Dosegli naj bi raven VWF:RCo > 0,6 i.e./ml (60 %) in FVIII:C > 0,4 i.e./ml (40 %).

Zdravljenje po potrebi

Za doseganje hemostaze običajno priporočamo 40 - 80 i.e./kg von Willebrandovega faktorja (VWF:RCo) kar ustreza 20 - 40 i.e. FVIII:C/kg telesne mase (TM).

Morda bo potreben začetni odmerek 80 i.e./kg VWF:RCo, zlasti pri bolnikih s tipom 3 VWB, kjer lahko vzdrževanje zadostnih ravni zahteva večje odmerke kot pri drugih tipih VWB.

Preprečevanje krvavitev v primeru kirurškega posega

Za preprečevanje čezmerne krvavitve med kirurškim posegom ali po njem je treba z injiciranjem prirediti 1 do 2 uri pred kirurškim posegom.

Ustrezni odmerek je treba ponovno dati na vsakih 12 - 24 ur. Odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od kliničnega stanja bolnika, vrste in resnosti krvavitve ter ravni obeh faktorjev VWF:RCo in FVIII:C.

Ob uporabi zdravila VWF, ki vsebuje tudi FVIII, se mora lečeči zdravnik zavedati, da lahko podaljšano zdravljenje povzroči čezmeren dvig FVIII:C. Po 24 - 48 urah zdravljenja je treba razmisliti o zmanjšanju odmerkov in/ali podaljšanju časovnega razmaka med odmerki ali pa uporabi zdravila VWF, ki vsebuje nizko količino faktorja FVIII, da se izognemo čezmernemu porastu FVIII:C (glejte poglavje 5.2).

Profilaktično zdravljenje

Za dolgotrajno profilakso krvavitev pri bolnikih s VWB se priporoča odmerek 25 - 40 i.e. VWF:RCo na kilogram telesne mase 1- do 3-krat na teden. Pri bolnikih z gastrointestinalnimi krvavitvami ali menoragijo so lahko potrebni krajši razmiki med odmerki ali višji odmerki. Odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od kliničnega stanja bolnika ter njegovih plazemskih ravni VWF:RCo in FVIII:C.

Pediatrična populacija s VWB

Zdravljenje krvavitev

Pri pediatričnih bolnikih se za zdravljenje krvavitve običajno priporoča 40 - 80 i.e./kg von Willebrandovega faktorja (VWF:RCo) kar ustreza 20 - 40 i.e. FVIII:C/kg telesne mase (TM).

Profilaktično zdravljenje

Bolniki, stari 12 do 18 let: Odmerjanje temelji na istih smernicah, kot veljajo za odrasle.

Bolniki, mlajši od 12 let: Na podlagi rezultatov kliničnega preskušanja, v katerem se je izkazalo, da so imeli pediatrični bolniki, mlajši od 12 let, manjšo izpostavljenost VWF, se priporoča profilaktično odmerjanje v razponu 40 - 80 i.e. VWF:RCo na kilogram telesne mase 1-krat do 3-krat na teden (glejte poglavje 5.2).

Odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od kliničnega stanja bolnika ter njegovih plazemskih ravni VWF:RCo in FVIII:C.

Hemofilija A

Pomembno je, da odmerek izračunamo z uporabo števila i.e. določenega VWF:RCo.

Odmerek in trajanje nadomestnega zdravljenja sta odvisna od resnosti pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja.

Število danih enot faktorja VIII je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na trenutni standard koncentrata WHO za zdravila s faktorjem VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena bodisi kot odstotek (glede na normalno humano plazmo) bodisi preferenčno v mednarodnih enotah (glede na Mednarodni standard za količino faktorja VIII v plazmi).

Aktivnost 1 i.e. faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v 1 ml normalne humane plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da 1 mednarodna enota (i.e.) faktorja VIII na kg telesne mase zviša aktivnost faktorja VIII v plazmi za približno 2 % normalne aktivnosti (*in vivo* povrnitev 2 i.e./dl). Potreben odmerek določimo z uporabo naslednje formule:

Potrebno št. enot = telesna masa [kg] x želeni dvig faktorja VIII [% ali i.e./dl] x 0,5.

Količino danega zdravila in pogostnost dajanja vedno določamo glede na klinično učinkovitost pri posameznem bolniku.

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno raven aktivnosti v plazmi (v % normalne vrednosti ali i.e./dl) v ustreznem obdobju. Za vodilo pri odmerjanju pri krvavitvah ali kirurških posegih lahko uporabimo spodnjo tabelo:

Stopnja krvavitve / vrsta kirurškega posega	Potrebna raven faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerkov (ure) / trajanje zdravljenja (dnevi)
Krvavitve		
Začetna hemartroza, krvavitev v mišico ali krvavitev v ustni votlini	20 - 40	Ponovite infundiranje na vsakih 12 - 24 ur, vsaj 1 dan, dokler krvavitev, sodeč po bolečini, ne preneha ali dokler se ne zaceli.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 - 60	Ponovite infundiranje na vsakih 12 - 24 ur, 3 - 4 dni ali dlje, dokler bolečina in akutna nezmožnost ne izzvenita.
Življenjsko nevarne krvavitve	60 - 100	Ponovite infundiranje na vsakih 8 - 24 ur, dokler nevarnost ne preneha.
Kirurški posegi		
Manjši kirurški poseg, vključno z izruvanjem zoba	30 - 60	Ponovite infundiranje na vsakih 24 ur vsaj 1 dan, dokler se ne zaceli.
Večji kirurški poseg	80 - 100 (pred in po operaciji)	Ponovite infundiranje na vsakih 8 - 24 ur, dokler se rana zadovoljivo ne zaceli, potem nadaljujte zdravljenje še vsaj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII 30 % - 60 % (i.e./dl).

Profilaktično zdravljenje

Za dolgotrajno profilakso krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajni odmerki 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase v intervalih 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, zlasti pri mlajših bolnikih, bodo morda potrebni krajši razmiki med odmerki ali višji odmerki.

Pediatrična populacija s hemofilijo A

Odmerjanje pri hemofiliji A pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, temelji na telesni masi in zato na splošno temelji na istih smernicah, kot veljajo za odrasle. V nekaterih primerih, so lahko potrebni krajši razmiki med odmerki ali večji odmerki. Pogostost uporabe zdravila mora vedno temeljiti na klinični učinkovitosti v posameznem primeru.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8 in 5.2.

Starejši

Prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno.

Način uporabe

za intravensko uporabo

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Pripravljeno zdravilo je treba injicirati/infundirati počasi intravensko s hitrostjo, udobno za bolnika.

Hitrost injiciranja/infundiranja naj ne presega 6 ml na minuto. Bolnika je treba opazovati glede pojava kakršne koli takojšnje reakcije. Če se pojavi kakršna koli reakcija, ki bi lahko bila povezana z dajanjem zdravila Voncento, je treba hitrost injiciranja upočasniti ali prekiniti dajanje zdravila, kot zahteva klinično stanje bolnika (glejte tudi poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Zelo priporočljivo je, da se vsakič, ko bolnik dobi zdravilo Voncento, zabeleži ime in serijska številka zdravila, da se ohrani povezava med bolnikom in serijo zdravila.

Preobčutljivost

Možne so preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, moramo bolnikom svetovati, da nemudoma prenehajo z uporabo zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolnike moramo poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, ki vključujejo izpuščaj, generalizirano urtikarijo, tiščanje v prsih, piskanje v pljučih, hipotenzijo ter anafilaksijo. V primeru šoka moramo upoštevati trenutne zdravstvene standarde za zdravljenje šoka.

Varnost pred virusi

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, ki jih povzroča uporaba zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo izbiro darovalcev, presejanje posameznih donacij in zbirov plazme za specifične označevalce okužbe ter vključevanje učinkovitih proizvodnih korakov za inaktivacijo/odstranjevanje virusov. Kljub temu pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti nevarnosti prenosa povzročiteljev infektivnih bolezni. To velja tudi za neznane in nove viruse ter druge patogene.

Uvedeni ukrepi so učinkoviti proti virusom z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV), ter proti virusu brez ovojnice, virusu hepatitisa A (HAV).

Uvedeni ukrepi so lahko omejeno učinkoviti proti virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19.

Okužba s parvovirusom B19 je lahko nevarna za nosečnice (okužba ploda) in za posameznike s pomanjkljivim imunskim odzivom ali s povečano eritropoezo (npr. pri hemolitični anemiji).

Pri bolnikih, ki redno/večkrat prejemajo FVIII/VWF zdravila, pridobljena iz človeške plazme, je treba razmisliti o ustreznem cepljenju (proti hepatitisu A in B).

Von Willebrandova bolezen

Obstaja tveganje za pojav trombotičnih dogodkov, zlasti pri bolnikih z znanimi kliničnimi ali laboratorijskimi dejavniki tveganja. Zato moramo bolnike s tveganjem spremljati glede zgodnjih znakov tromboze. Skladno s trenutnimi priporočili začnemo profilakso proti venskim tromboembolizmom.

Pri uporabi zdravila VWF, ki vsebuje FVIII, se mora lečeči zdravnik zavedati, da lahko pride pri nadaljnjem zdravljenju do čezmernega dviga FVIII:C. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila VWF, ki vsebujejo FVIII, moramo spremljati plazemsko raven FVIII:C, da se izognemo dlje časa trajajoči

čezmerni plazemski ravni FVIII:C, ki lahko poveča tveganje za trombotične dogodke, in upoštevamo protitrombotične ukrepe (glejte tudi poglavje 5.2).

Bolniki z VWB, zlasti bolniki s tipom 3, lahko razvijejo nevtralizirajoča protitelesa (inhibitorje) proti VWF. Če ne dosegamo pričakovane ravni aktivnosti VWF:RCo v plazmi ali krvavitve ne obvladamo z ustreznim odmerkom, opravimo ustrezno preiskavo, da določimo navzočnost inhibitorja VWF. Pri bolnikih z visoko ravni inhibitorja zdravljenje ne bo le neučinkovito, temveč lahko vodi tudi do anafilaktoidnih reakcij in je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Hemofilija A

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 50 dneh izpostavljenosti, vendar se nadaljuje vse življenje, čeprav je tveganje redko.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenе z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII.

Srčno-žilni dogodki

Pri bolnikih z obstoječimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja lahko nadomestna terapija s faktorjem VIII poveča srčno-žilno tveganje.

Zapleti, povezani z uporabo katetrov

Če je potreben centralni venski kateter (CVK), je treba upoštevati možnost lokalnih okužb, bakteriemije in tromboze na mestu katetrizacije.

Vsebnost natrija

Pakiranje z 250 i.e. FVIII / 600 i.e. VWF (5 ml vehikel) in 500 i.e. FVIII / 1200 i.e. VWF (5 ml vehikel): vsebuje do 14,75 mg (0,64 mmol) natrija na vialo, kar je enako 0,74 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

Pakiranje s 500 i.e. FVIII / 1200 i.e. VWF (10 ml vehikel) in 1000 i.e. FVIII / 2400 i.e. VWF (10 ml vehikel): vsebuje do 29,50 mg (1,28 mmol) natrija na vialo, kar je enako 1,48 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

Pediatrična populacija

Našteta opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tako za odrasle kot za pediatrično populacijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja med VWF in FVIII z drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije na živalih o vplivu na sposobnost razmnoževanja z zdravilom Voncento niso bile opravljene.

Von Willebrandova bolezen

Izkušnje zdravljenja pri nosečnicah ali doječih materah niso na voljo. Zdravilo Voncento se lahko daje nosečnicam in doječim materam s pomanjkanjem VWF le, če je jasno indicirano, ob upoštevanju dejstva, da porod pri teh bolnicah pomeni povečano tveganje za krvavitve.

Hemofilija A

Na podlagi redke pojavnosti hemofilije A pri ženskah, podatki o izkušnjah glede uporabe FVIII med nosečnostjo in dojenjem niso na voljo. Zato se lahko zdravilo Voncento uporablja med nosečnostjo in dojenjem le, če je jasno indicirano.

Plodnost

Podatkov o plodnosti ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Voncento nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med zdravljenjem z zdravilom Voncento se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki: preobčutljivostne ali alergijske reakcije, trombembolični dogodki, zvišana telesna temperatura, glavobol, disgevzija in nenormalni rezultati preiskav jetrne funkcije. Poleg tega lahko bolniki razvijejo inhibitorje proti FVIII in VWF.

Neželeni učinki v obliki preglednice

Spodnja preglednica je pripravljena v skladu s klasifikacijo organskih sistemov MedDRA.

Pogostnosti so bile ocenjene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

MedDRA glede na organske sisteme	Neželeni učinki*	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja FVIII	občasni (PZB)** zelo pogosti (PNB)**
	inhibicija VWF	neznana***
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (vključno s tahikardijo, bolečino v prsih, tiščanjem v prsih in bolečino v hrbtu)	pogosti

Bolezni živčevja	disgevizija	občasni
Žilne bolezni	trombembolični dogodki	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija glavobol	pogosti zelo pogosti
Preiskave	nenormalni rezultati preiskav jetrne funkcije	občasni

* Neželeni učinki ocenjeni kot povezani z dajanjem zdravila Voncento.

** Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki

*** Neželeni učinki o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg in jih niso opazili v kliničnih preskušanjih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost (alergijske reakcije)

Opazili so preobčutljivostne ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu infuzije, mrazenje, rdečico, generalizirano urtikarijo, glavobol, izpuščaj, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsih (vključno z bolečino v prsih in nelagodjem v prsih), bolečino v hrbtu, mravljinčenje, bruhanje, piskanje v pljučih). V nekaterih primerih lahko napredujejo do hude anafilaksije (vključno s šokom).

Inhibicija FVIII

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom Voncento, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje lahko kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Inhibicija VWF

Bolniki z VWB, zlasti bolniki tipa 3, lahko razvijejo nevtralizirajoča protitelesa (inhibitorje) proti VWF. Če se pojavijo taki inhibitorji, se bo stanje pokazalo kot nezadosten klinični odziv. Taka protitelesa so precipitirajoča in se lahko pojavijo sočasno z anafilaktičnimi reakcijami. Zato moramo bolnike z anafilaktično reakcijo ovrednotiti glede navzočnosti inhibitorja. V vseh takih primerih priporočamo, da se obrnete na specializirani center za hemofilijo.

Trombembolični dogodki

Pri bolnikih s VWB obstaja tveganje pojava trombemboličnih dogodkov, zlasti pri bolnikih z znanimi kliničnimi ali laboratorijskimi dejavniki tveganja. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila VWF, ki vsebujejo FVIII, lahko dlje časa trajajoča čezmerna plazemska raven FVIII:C poveča tveganje za trombembolične dogodke (glejte tudi poglavje 4.4).

Za podatke o varnosti glede prenosljivih povzročiteljev, glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da bo pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enaka kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so poročali o petih primerih prevelikega odmerjanja. S tem prevelikim odmerjanjem niso bili povezani nobeni neželeni učinki.

V primeru skrajno visokega odmerjanja ne moremo izključiti tveganja za trombembolične dogodke, še zlasti pri bolnikih s VWB.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, krvni koagulacijski faktorji, kombinacija von Willebrandovega faktorja in koagulacijskega faktorja VIII.
Oznaka ATC: B02BD06

Von Willebrandova bolezen

Eksogeno apliciran VWF, pridobljen iz človeške plazme, se vede enako kot endogeni VWF.

Dajanje VWF omogoča izboljšanje hemostatskih motenj, ki so prisotne pri bolnikih s pomanjkanjem VWF (VWB), na dveh ravneh:

- VWF ponovno vzpostavi adhezijo trombocitov na žilni subendotelij na mestu poškodbe žile (s tem, ko se veže na žilni subendotelij in na membrano trombocitov), kar omogoči primarno hemostazo, ki je vidna s skrajšanjem časa krvavitve. Ta učinek se pojavi takoj in znano je, da je v veliki meri odvisen od stopnje polimerizacije proteina.
- VWF povzroči zakasnjeno izboljšanje povezanega pomanjkanja FVIII. Ko ga damo intravensko, se VWF veže na endogeni FVIII (ki ga bolnik normalno izdeluje) in ga stabilizira ter tako prepreči njegovo hitro razgradnjo.
Zato uporaba čistega VWF (zdravilo VWF z nizko ravni FVIII) povrne raven FVIII:C na normalno, kot sekundarni učinek, s krajšo zakasnitvijo po prvem infundiranju.
- Dajanje pripravka VWF, ki vsebuje FVIII:C, povrne raven FVIII:C na normalno nemudoma po prvem infundiranju.

Hemofilija A

Eksogeno apliciran FVIII, pridobljen iz človeške plazme, se obnaša enako kot endogeni FVIII.

Kompleks FVIII/VWF sestavljata dve molekuli (FVIII in VWF) z različnima fiziološkima delovanjema.

Če ga infundiramo hemofiliku, se v krvnem obtoku bolnika FVIII veže na VWF.

Aktivirani FVIII deluje kot kofaktor aktiviranemu faktorju IX, ki pospeši pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvori protrombin v trombin. Trombin zatem pretvori fibrinogen v fibrin in lahko se oblikuje strdek. Hemofilija A je na spolni kromosom vezana dedna motnja strjevanja krvi zaradi znižane ravni FVIII in posledica so obsežne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontano bodisi kot posledice nezgod ali kirurških poškodb. Z nadomestnim zdravljenjem zvečamo plazemsko raven FVIII in tako omogočimo začasno popravo pomanjkanja faktorja in nagnjenosti h krvavitvam.

Upoštevajte, da letna stopnja krvavitve (ABR – *annualized bleeding rate*) ni primerljiva med različnimi koncentratii faktorjev in med različnimi kliničnimi študijami.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Von Willebrandova bolezen

Farmakokinetiko zdravila Voncento so vrednotili pri bolnikih z VWB, ko niso krvaveli.

Na podlagi farmakokinetične študije z 12 preiskovanci ≥ 12 let z VWF so opazili naslednje farmakokinetične karakteristike za VWF:Rco, VWF:Ag, VWF:CB in FVIII:C:

	VWF:RCo			VWF:Ag			VWF:CB			FVIII:C		
parameter	N	mediana	razpon	N	mediana	razpon	N	mediana	razpon	N	mediana	razpon
postopna povrnitev aktivnosti (i.e./mL)/(i.e./kg)	12	0,017	0,012-0,021	12	0,018	0,013-0,022	12	0,022	0,015-0,025	12	0,027	0,016-0,036
razpolovni čas (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*i.e./mL)	12	14,46	8,56-37,99	12	33,10	22,65-64,68	12	24,32	14,83-41,14	11	27,85	13,15-66,82
MRT (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} (i.e./mL)	12	1,48	0,93-3,36	12	2,04	1,52-3,66	12	1,60	1,04-2,66	12	1,00	0,57-1,32
T _{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} (i.e./mL)	12	0,02	0,00-0,03	12	0,10	0,02-0,17	12	0,05	0,02-0,09	12	0,14	0,03-0,59
skupni očistek (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 = površina pod krivuljo (*area under the curve*); C_{max} = maksimalna koncentracija v plazmi; C_{min} = minimalna koncentracija v plazmi; i.e. = mednarodne enote; MRT = povprečni čas zadrževanja (*mean residence time*); N = število preiskovancev; t_{max} = čas do maksimalne koncentracije; V_{ss} = volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (*steady state*); VWF:Ag = von Willebrandov faktor: antigen; VWF:CB = von Willebrandov faktor: vezava na kolagen; VWF:RCo = von Willebrandov faktor: ristocetinski kofaktor, FVIII:C = Faktor VIII: koagulant

Relativna HMW (visoka molekulska masa) VWF multimerov zdravila Voncento v primerjavi z normalno humano plazmo je v povprečju 86 %.

Hemofilija A

Farmakokinetiko zdravila Voncento so vrednotili pri bolnikih s hemofilijo A, ko niso krvaveli.

Na podlagi farmakokinetične študije s 16 preiskovanci ≥ 12 let s hemofilijo A so opazili naslednje farmakokinetične karakteristike za FVIII:C:

	FVIII:C		
parameter	N	mediana	razpon
postopna povrnitev aktivnosti (i.e./mL)/(i.e./kg)	16	0,021	0,011-0,032
razpolovni čas (h)	16	13,74	8,78-18,51
AUC ₀₋₄₈ (h*i.e./mL)	16	13,09	7,04-21,79
MRT (h)	16	16,62	11,29-26,31
C _{max} (i.e./mL)	16	1,07	0,57-1,57
T _{max} (h)	16	0,50	0,42-4,03
C _{min} (i.e./mL)	16	0,06	0,02-0,11
skupni očistek (mL/(h*kg))	16	3,82	2,30-7,11
V _{ss} (mL/kg)	16	61,2	35,1-113,1

AUC = površina pod krivuljo (*area under the curve*); C_{max} = maksimalna koncentracija v plazmi; C_{min} = minimalna koncentracija v plazmi; i.e. = mednarodne enote; MRT = povprečni čas zadrževanja (*mean residence time*); N = število preiskovancev; t_{max} = čas do maksimalne koncentracije; V_{ss} = volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (*steady state*); FVIII:C = Faktor VIII: koagulant

Pediatrična populacija

von Willebrandova bolezen

Farmakokinetični podatki pri bolnikih s von Willebrandovo boleznijo so zelo podobni tistim, ki so jih opazili pri odrasli populaciji.

Farmakokinetiko enkratnega odmerka 80 i.e.VWF:RCo na kilogram telesne mase so vrednotili pri pediatričnih preiskovancih, mlajših od 12 let, s hudo von Willebrandovo boleznijo (glejte preglednico spodaj). Po infundiranju so bile takoj dosežene najvišje koncentracije VMF markerjev v plazmi (VWF:RCo, VWF:Ag in VWF:CB) in FVIII:C pri mediani hitrosti infundiranja 0,012-0,016 (i.e./ml)/(i.e./kg) za VWF markerje in 0,018-0,020 (i.e./ml)/(i.e./kg) za FVIII:C. Mediani razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) za VWF markerje je bil med 10,00 in 13,48 ur, pri čemer je bil $t_{1/2}$ za FVIII:C daljši in je bil med 11,40 in 19,54 ur zaradi plato učinka, kar lahko predstavlja neto učinek zmanjšanih ravni eksogeno uporabljenega FVIII, v kombinaciji s povečanjem ravni endogeno uporabljenega FVIII. Farmakokinetični parametri so bili pri večkratnem vrednotenju farmakokinetike podobni izhodiščnim parametrom. Izpostavljenost zdravilu Voncento in dispozicija zdravila sta bili pri preiskovancih, starih <6 let in 6-12 let, primerljivi.

Farmakokinetični parametri VWF in FVIII:C (prilagojeni na izhodiščne vrednosti) pri preiskovancih, starih <6 (N=9) in 6-12 let (N=5)

parameter	VWF:RCo				VWF:Ag				VWF:CB				FVIII:C			
	N	mediana (razpon)	N	mediana (razpon)	N	mediana (razpon)	N	mediana (razpon)	N	mediana (razpon)	N	mediana (razpon)	N	mediana (razpon)	N	mediana (razpon)
	<6 let		6-12 let		<6 let		6-12 let		<6 let		6-12 let		<6 let		6-12 let	
postopna povrnitev aktivnosti (i.e./mL)/(i.e./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)
razpolovni čas (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*i.e./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} (i.e./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)
skupni očistek (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 = površina pod krivuljo (*area under the curve*); C_{max} = maksimalna koncentracija v plazmi; i.e. = mednarodne enote; MRT = povprečni čas zadrževanja (*mean residence time*); N = število preiskovancev; t_{max} = čas do maksimalne koncentracije; V_{ss} = volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (*steady state*); VWF:Ag = von Willebrandov faktor: antigen; VWF:CB = von Willebrandov faktor: vezava na kolagen; VWF:RCo = von Willebrandov faktor: ristocetinski kofaktor; FVIII:C = Faktor VIII: koagulant

Hemofilija A

Farmakokinetiko enkratnega odmerka 50 i.e.FVIII/kg telesne mase so vrednotili pri 31 pediatričnih preiskovancih, mlajših od 12 let, s hemofilijo A (glejte spodnjo preglednico). Po infundiranju so bile takoj dosežene najvišje koncentracije FVIII:C pri mediani hitrosti infundiranja približno 0,016 (i.e./mL)/(i.e./kg) za FVIII:C. Mediani razpolovni čas $t_{1/2}$ za FVIII:C je znašal približno 10 h. Farmakokinetični parametri so bili pri večkratnem vrednotenju farmakokinetike podobni izhodiščnim parametrom. Izpostavljenost zdravilu Voncento in dispozicija zdravila sta bili pri preiskovancih, starih <6 let in 6-12 let, primerljivi.

Farmakokinetični parametri FVIII:C (prilagojeni na izhodiščne vrednosti) pri preiskovancih, starih <6 (N=15) in 6-12 let (N=16)

parameter	FVIII:C					
	N	mediana	razpon	N	mediana	razpon
	<6 let			6-12 let		
postopna povrnitev aktivnosti (i.e./mL)/(i.e./kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Half-life (h)	15	9,62	7,75-18,20	16	10,00	8,89-12,50
AUC ₀₋₄₈ (h*i.e./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} (i.e./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
skupni očistek (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 = površina pod krivuljo (*area under the curve*); C_{max} = maksimalna koncentracija v plazmi; C_{min} = minimalna koncentracija v plazmi; i.e. = mednarodne enote; MRT = povprečni čas zadrževanja (*mean residence time*); N = število preiskovancev; t_{max} = čas do maksimalne koncentracije; V_{ss} = volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (*steady state*); FVIII:C = Faktor VIII: koagulant

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Voncento vsebuje FVIII in VWF kot učinkovini, pridobljeni iz humane plazme, ki delujeta kot endogeni sestavini plazme. Predkliničnih študij z dajanjem ponovljenih odmerkov (toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, kancerogenega potenciala in mutagenosti) v uveljavljenih živalskih modelih ni moč opraviti zaradi nastanka protiteles po dajanju heteroloških humanih beljakovin.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

kalcijev klorid
humani albumin
natrijev klorid
natrijev citrat
saharoza
trometamol

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, topili ali vehikli, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.1.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Kemijsko in fizikalno obstojnost med uporabo so dokazali za 8 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba pripravljeno zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabimo takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Voncento 250 i.e. FVIII/ 600 i.e. VWF prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek (250 i.e./600 i.e.) v viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

5 ml vehikla v viali (steklo tipa I), z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

Eno pakiranje vsebuje:

- 1 viala s praškom
- 1 viala s 5 ml vode za injekcije
- 1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

- 1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo
- 1 komplet za punkcijo vene
- 2 alkoholni blazinici
- 1 nesterilen obliž

Voncento 500 i.e. FVIII/ 1200 i.e. VWF prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek (500 i.e./1200 i.e.) v viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

10 ml vehikla v viali (steklo tipa I), z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

Eno pakiranje vsebuje:

- 1 viala s praškom
- 1 viala z 10 ml vode za injekcije
- 1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

- 1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo
- 1 komplet za punkcijo vene
- 2 alkoholni blazinici
- 1 nesterilen obliž

Voncento 500 i.e. FVIII/ 1200 i.e. VWF prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek (500 i.e./1200 i.e.) v viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

5 ml vehikla v viali (steklo tipa I), z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

Eno pakiranje vsebuje:

- 1 viala s praškom
- 1 viala s 5 ml vode za injekcije
- 1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

- 1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo
- 1 komplet za punkcijo vene
- 2 alkoholni blazinici
- 1 nesterilen obliž

Voncento 1000 i.e. FVIII/ 2400 i.e. VWF prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek (1000 i.e./2400 i.e.) v viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

10 ml vehikla v viali (steklo tipa I), z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

Eno pakiranje vsebuje:

1 viala s praškom

1 viala s 10 ml vode za injekcije

1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

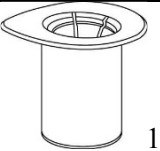
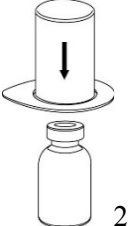
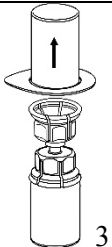
Splošna navodila

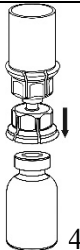
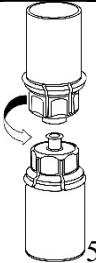
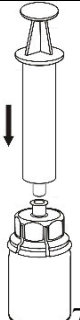
Raztopina mora biti bistra ali nekoliko opalescentna. Po filtraciji/izsesanju (glejte spodaj) pred dajanjem preverite videz pripravljenega zdravila, da ne vsebuje delcev ali da ni obarvanj. Vidno motnih raztopin ali raztopin, ki tudi po filtraciji vsebujejo kosmiče ali delce, ne uporabite.

Rekonstitucijo in izsesanje izvajajte pod aseptičnimi pogoji.

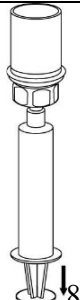
Rekonstitucija

Vehikel segrejte na sobno temperaturo. Prepričajte se, da sta zunanji zaščitni zaporki vial s praškom in vial z vehiklom odstranjeni, zamaška pa obrisana z antiseptično raztopino in osušena še pred odprtjem zavoja Mix2Vial.

 1	1. Odprite zavoј Mix2Vial tako, da odlepите pokrov. Ne odstranite Mix2Vial iz pretisnega omota!
 2	2. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto podlago in jo trdno držite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in porinite konico modrega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vial z vehiklom.
 3	3. Previdno odstranite pretisni omot s kompleta Mix2Vial, tako da ga primete za obod in potegnete navpično navzgor. Glejte, da odstranite le pretisni omot in ne tudi kompleta Mix2Vial.

 4	4. Postavite vialo z zdravilom na ravno in trdno podlago. Obrnite vialo vehikla, na katero je pritrjen komplet Mix2Vial, in porinite konico prozornega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek viala z zdravilom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom.
 5	5. Z eno roko primite komplet Mix2Vial na tisti strani, kjer je viala z zdravilom, z drugo pa na strani vehikla in z odvijanjem v nasprotni smeri urinega kazalca previdno razstavite komplet na dva dela, da se izognete pretiranemu nastajanju pene pri raztapljanju zdravila. Zavrzite vialo vehikla skupaj z modrim adapterjem, pritrjenim na Mix2Vial.
 6	6. Nalahno vrtite vialo z zdravilom skupaj s pritrjenim prozornim adapterjem, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Ne stresajte.
 7	7. Vsrkajte zrak v prazno sterilno injekcijsko brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom v pokončnem položaju, priključite injekcijsko brizgo na »Luerjev zaklop« na kompletu Mix2Vial s privijanjem v smeri urinega kazalca. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom.

Izsesanje in apliciranje

 8	8. Medtem ko pritiskate na bat injekcijske brizge, obrnite sistem na glavo in nato posesajte raztopino v brizgo, tako da počasi izvlčete bat,
 9	9. Ko je raztopina v injekcijski brizgi, trdno primite tulec injekcijske brizge (bat naj bo še vedno obrnjen navzdol) in snemite komplet Mix2Vial z injekcijske brizge z odvijanjem v nasprotni smeri urinega kazalca,

Za injiciranje zdravila Voncento je treba uporabiti le priloženi komplet za uporabo, saj je lahko zdravljenje neuspešno zaradi adsorpcije FVIII na notranje površine nekaterih vrst opreme za injiciranje/infundiranje.

V primeru, da so potrebni veliki volumni zdravila Voncento, je mogoče združiti več vial zdravila Voncento preko komercialno dostopnih infuzijskih kompletov (npr. črpalke za brizgo za intravensko aplikacijo zdravil). Vendar pa v tem primeru prvotno rekonstituirane raztopine zdravila Voncento ne smemo dodatno redčiti.

Raztopino injicirajte počasi intravensko (glejte poglavje 4.2), poskrbite, da v brizgo, napolnjeno z zdravilom, ne vstopi kri.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. avgust 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 26. april 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC
(IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3014 Bern
ŠVICA

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

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s 114. členom Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v šestih mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 250 i.e./ 600 i.e.

1. IME ZDRAVILA

Voncento 250 i.e. FVIII/600 i.e. VWF (5 ml vehikel) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje
humani koagulacijski faktor VIII/humani von Willebrandov faktor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

humani koagulacijski faktor VIII 250 i.e.
humani von Willebrandov faktor 600 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: kalcijev klorid, humani albumin, natrijev klorid, natrijev citrat, saharoza, trometamol.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

1 viala s praškom

1 viala s 5 ml vode za injekcije

1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/857/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Voncento 250 i.e./600 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom 250 i.e./600 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voncento 250 i.e. FVIII/600 i.e. VWF
prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

koagulacijski faktor VIII 250 i.e.
von Willebrandov faktor 600 i.e.

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Viala z vehiklom 5 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 500 i.e./ 1200 i.e.

1. IME ZDRAVILA

Voncento 500 i.e. FVIII /1200 i.e. VWF (10 ml vehikel) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje
humani koagulacijski faktor VIII/humani von Willebrandov faktor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

humani koagulacijski faktor VIII 500 i.e.
humani von Willebrandov faktor 1200 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: kalcijev klorid, humani albumin, natrijev klorid, natrijev citrat, saharoza, trometamol.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

1 viala s praškom

1 viala z 10 ml vode za injekcije

1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/857/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Voncento 500 i.e./1200 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom 500 i.e./1200 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voncento 500 i.e. FVIII/1200 i.e. VWF
prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

koagulacijski faktor VIII 500 i.e.
von Willebrandov faktor 1200 i.e.

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala z vehiklom 10 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 500 i.e./ 1200 i.e.

1. IME ZDRAVILA

Voncento 500 i.e. FVIII/1200 i.e. VWF (5 ml vehikel) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje
humani koagulacijski faktor VIII/humani von Willebrandov faktor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

humani koagulacijski faktor VIII 500 i.e.
humani von Willebrandov faktor 1200 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: kalcijev klorid, humani albumin, natrijev klorid, natrijev citrat, saharoza, trometamol.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

1 viala s praškom

1 viala s 5 ml vode za injekcije

1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/857/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Voncento 500 i.e./1200 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom 500 i.e./1200 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voncento 500 i.e. FVIII/1200 i.e. VWF
prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

koagulacijski faktor VIII 500 i.e.
von Willebrandov faktor 1200 i.e.

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Viala z vehiklom 5 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 1000 i.e./ 2400 i.e.

1. IME ZDRAVILA

Voncento 1000 i.e. FVIII/2400 i.e. VWF (10 ml vehikel) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje
humani koagulacijski faktor VIII/humani von Willebrandov faktor
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

humani koagulacijski faktor VIII 1000 i.e.
humani von Willebrandov faktor 2400 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: kalcijev klorid, humani albumin, natrijev klorid, natrijev citrat, saharoza, trometamol.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

1 viala s praškom

1 viala z 10 ml vode za injekcije

1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Viali shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/857/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Voncento 1000 i.e./2400 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom 1000 i.e./2400 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voncento 1000 i.e. FVIII/2400 i.e VWF.
prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

koagulacijski faktor VIII 1000 i.e.
von Willebrandov faktor 2400 i.e.

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala z vehiklom 10 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla s setom za dajanje (notranja škatla)****1. IME ZDRAVILA**

Set za dajanje

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Navedba smiselno ni potrebna

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Navedba smiselno ni potrebna

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Navedba smiselno ni potrebna

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Navedba smiselno ni potrebna

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Navedba smiselno ni potrebna

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

EXP

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Navedba smiselno ni potrebna

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Navedba smiselno ni potrebna

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Navedba smiselno ni potrebna

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna

15. NAVODILA ZA UPORABO

Navedba smiselno ni potrebna

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Navedba smiselno ni potrebna

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Voncento 250 i.e. FVIII/600 i.e. VWF (5 ml vehikel) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje
Voncento 500 i.e. FVIII/1200 i.e. VWF (10 ml vehikel) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje
Voncento 500 i.e. FVIII/1200 i.e. VWF (5 ml vehikel) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje
Voncento 1000 i.e. FVIII/2400 i.e. VWF (10 ml vehikel) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje
humani koagulacijski faktor VIII/humani von Willebrandov faktor

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Voncento in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Voncento
3. Kako uporabljati zdravilo Voncento
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Voncento
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Voncento in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo je narejeno iz človeške plazme (tekoči del krvi) in vsebuje učinkovini humani koagulacijski faktor VIII (FVIII) in humani von Willebrandov faktor (VWF).

Zdravilo Voncento se uporablja pri vseh starostnih skupinah za preprečevanje ali zaustavitev krvavitve, ki jo povzroča pomanjkanje VWF pri von Willebrandovi bolezni (VWB) in pomanjkanje FVIII pri hemofiliji A. Zdravilo Voncento se uporablja samo takrat, ko zdravljenje z drugim zdravilom, dezmopresinom, samo ni učinkovito ali pri vas ne pride v poštev.

VWF in FVIII sta vključena v strjevanje krvi. Pomanjkanje katerega koli faktorja pomeni, da se kri ne strjuje tako hitro kot bi se morala in je zato povečana verjetnost za krvavitve. Nadomestitev VWF in FVIII z zdravilom Voncento bo začasno popravila mehanizem strjevanja krvi.

Ker zdravilo Voncento vsebuje tako FVIII in VWF, je pomembno vedeti, kateri faktor najbolj potrebujete. Če imate hemofilijo A, vam bo zdravnik predpisal zdravilo Voncento z določenim številom enot FVIII. Če imate VWB, vam bo zdravnik predpisal zdravilo Voncento z določenim številom enot VWF.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Voncento

Ne uporabljajte zdravila Voncento

- če ste alergični na VWF ali FVIII ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Priporočamo, da se vsakokrat, ko prejmete odmerek zdravila Voncento, v vaš dnevnik zdravljenja zabeleži datum prejetja, serijska številka zdravila in vbrizgana količina.

Pred začetkom uporabe zdravila Voncento se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

- Možne so alergijske (preobčutljivostne) reakcije. **Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, nemudoma prenehajte z uporabo zdravila in pokličite svojega zdravnika.** Vaš zdravnik vas bo poučil o **zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij**. Ti vključujejo koprivnico, kožne izpuščaje po vsem telesu, tiščanje v prsih, piskanje v pljučih, padec krvnega tlaka ter anafilaksijo (resno alergijsko reakcijo, ki povzroči hude težave z dihanjem ali omotico).
- Nastanek **zaviralcev** (protiteles) je znan zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z vsemi zdravili s faktorjem VIII. Zaradi teh zaviralcev, zlasti v visokih koncentracijah, zdravilo ne deluje več pravilno, zato bodo vas ali vašega otroka skrbno spremljali glede nastanka teh zaviralcev. Če krvavitev pri vas ali vašem otroku z zdravilom Voncento ni obvladana, morate to nemudoma povedati zdravniku.
- Če so vam povedali, da imate bolezen srca ali da pri vas obstaja tveganje za bolezni srca, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.
- Če je za vnos zdravila Voncento potreben centralni venski kateter (CVK), mora zdravnik upoštevati možnost zapletov, povezanih s CVK, kot so lokalne okužbe, prisotnost bakterij v krvi (bakteriemija) in nastanek krvnih strdkov v krvnih žilah (tromboza) na mestu vstavitve katetra.
- Von Willebrandova bolezen
Če imate znano tveganje za nastanek krvnih strdkov, vas je treba nadzorovati za primer zgodnjih znakov tromboze (strjevanje krvi). Zdravnik vam bo dal zdravljenje za preprečevanje tromboze.

Varnost pred virusi

Kadar se zdravila proizvajajo iz človeške krvi ali plazme, mora izdelovalec uvesti nekatere ukrepe za preprečevanje okužb oziroma njihovega prenosa na bolnike. Mednje spadajo:

- skrbna izbira darovalcev krvi in plazme, da se zagotovi izključitev tveganj za prenos okužb,
- preiskovanje vsake darovane in zbrane plazme za znake virusa/okužb,
- vključitev korakov pri obdelavi krvi ali plazme, ki lahko inaktivirajo ali odstranijo viruse.

Kljub tem ukrepom pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti prenosa okužbe. To velja tudi za katere koli neznane ali nove viruse ter druge vrste okužb.

Uvedeni ukrepi so učinkoviti proti tako imenovanim virusom "z ovojnico", kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV, virus AIDS-a), virus hepatitisa B in virus hepatitisa C (ki povzročita vnetje jeter), in proti virusu "brez ovojnice", virusu hepatitisa A (ki tudi povzroči vnetje jeter).

Uvedeni ukrepi so lahko omejeno učinkoviti proti virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19.

Okužba s parvovirusom B19 je lahko nevarna

- za nosečnice (ker obstoja tveganje za okužbo nerojenega otroka) in
- za posameznike z oslabljenim imunskim sistemom ali s povečano proizvodnjo rdečih krvnih celic zaradi nekaterih vrst anemij (npr. anemija srpastih celic ali hemolitična anemija).

Zdravnik vam bo morda priporočil, da razmislite o cepljenju proti hepatitisu A in B, če redno/večkrat prejimate zdravila, pridobljena iz človeške plazme, kot je zdravilo Voncento.

Otroci in mladostniki

Našteta opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za otroke in mladostnike.

Druga zdravila in zdravilo Voncento

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Voncento uporabljamo med nosečnostjo in dojenjem le, če je nujno potrebno.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Voncento nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Voncento vsebuje natrij

Pakiranje z 250 i.e. FVIII /600 i.e. VWF (5 ml vehikel) in 500 i.e. FVIII /1200 i.e. VWF (5 ml vehikel) vsebuje do 14,75 mg natrija na vialo (glavne sestavine kuhinjske soli). To je enako 0,74 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

Pakiranje s 500 i.e. FVIII /1200 i.e. VWF (10 ml vehikel) in 1000 i.e. FVIII /2400 i.e. VWF (10 ml vehikel) vsebuje do 29,50 mg natrija na vialo (glavne sestavine kuhinjske soli). To je enako 1,48 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Voncento

Vaše zdravljenje mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem krvnih motenj strjevanja.

Če zdravnik meni, da bi si lahko zdravilo Voncento dali sami, boste s strani zdravnika prejeli ustrezna navodila. Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerek

Količina VWF in FVIII, ki jo morate vzeti in trajanje zdravljenja sta odvisna od:

- resnosti vaše bolezni,
- mesta in obsega krvavitve,
- vašega kliničnega stanja,
- vaše telesne mase.

(glejte tudi poglavje "*Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju*").

Če so vam zdravilo Voncento predpisali za uporabo doma, bo zdravnik poskrbel, da boste poučeni, kako in koliko zdravila injicirati.

Upoštevajte navodila, ki vam jih je dal zdravnik.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih < 18 let temelji na telesni masi in zato na splošno temelji na enakih navodilih kot pri odraslih. V nekaterih primerih, zlasti pri mlajših bolnikih, bodo morda potrebni višji odmerki.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Voncento, kot bi smeli

V kliničnih preskušanjih so poročali o petih primerih prevelikega odmerjanja. S tem prevelikim odmerjanjem niso bili povezani nobeni neželeni učinki. V primeru skrajno visokega odmerjanja ni možno izključiti tveganja za nastanek krvnih strdkov (trombozo), zlasti pri bolnikih s VWB.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Voncento

- Takoj nadaljujte z vašim naslednjim odmerkom in nadaljujte z rednimi intervali, ki vam jih je predlagal zdravnik.
- Ne vzemite dvojnega odmerka za nadomestitev pozabljenega odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Voncento

Ne prenehajte uporabljati zdravilo Voncento brez posvetovanja z zdravnikom.

Priprava (rekonstitucija) in apliciranje

Splošna navodila

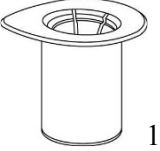
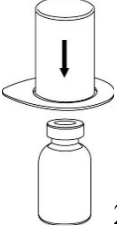
- Prašek je treba zmešati z vehiklom (tekočino) in ga pod aseptičnimi pogoji posesati iz vial.
- Zdravila Voncento ne smemo mešati z drugimi zdravili, topili ali vehikli, razen s tistimi, ki so navedeni v poglavju 6.
- Raztopina mora biti bistra ali nekoliko opalescentna, kar pomeni, da se lahko svetlika, če jo pogledate proti svetlobi, ne sme pa vsebovati očitnih delcev. Po filtraciji ali izsesanju (glejte spodaj) je treba raztopino pred dajanjem vizualno preveriti. Vidno motnih raztopin ali raztopin, ki vsebujejo kosmiče ali delce, ne uporabite.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi in navodili zdravnika.

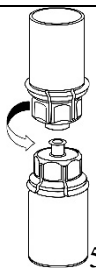
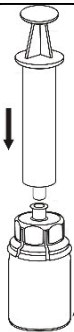
Priprava (rekonstitucija)

Brez da bi odprli viali, segrejte prašek Voncento in tekočino na sobno ali telesno temperaturo. To lahko storite tako, da viali pustite na sobni temperaturi približno eno uro ali ju nekaj minut držite v rokah.

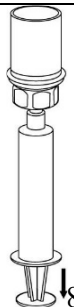
NE izpostavljajte vial neposredni vročini. Vial ne smete segrevati na temperaturo, ki je višja od telesne (37 °C).

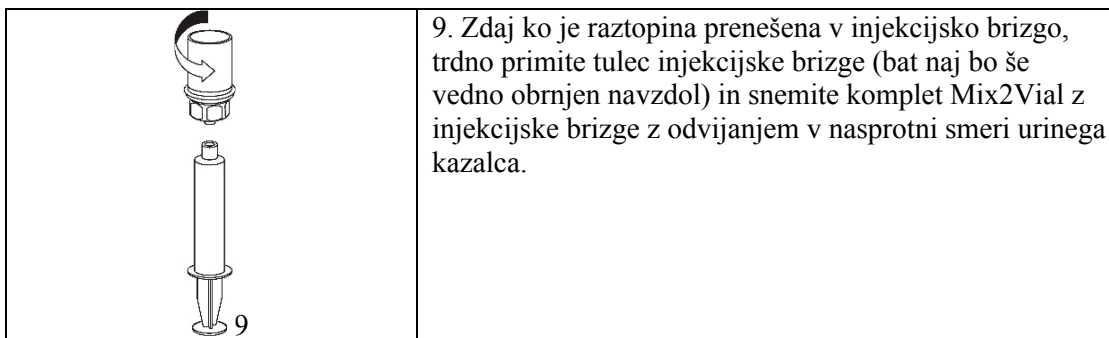
Previdno odstranite zaščitni zaporki z vial in očistite izpostavljena gumijasta zamaška z alkoholno blazinico. Pustite, da se viali posušita, preden odprete zavoj Mix2Vial (ki vsebuje pripravo s filtrom za prenos raztopine), nato sledite spodnjim navodilom.

 1	1. Odprite zavoj Mix2Vial tako, da odlepите pokrov. Ne odstranite Mix2Vial iz pretisnega omota!
 2	2. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto podlago in jo trdno držite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in porinite konico modrega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vial z vehiklom.

	3. Previdno odstranite pretisni omot s kompleta Mix2Vial, tako da ga primete za obod in potegnete navpično navzgor. Glejte, da odstranite le pretisni omot in ne tudi kompleta Mix2Vial.
	4. Postavite vialo z zdravilom na ravno in trdno podlago. Obrnite vialo z vehiklom, na katero je pritrjen komplet Mix2Vial, in porinite konico prozornega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek viala z zdravilom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom.
	5. Z eno roko primite komplet Mix2Vial na tisti strani, kjer je viala z zdravilom. Z drugo roko primite na strani vehikla in z odvijanjem v nasprotni smeri urinega kazalca previdno razstavite komplet na dva dela, da se izognete pretiranemu nastajanju pene pri raztapljanju zdravila. Zavržite vialo z vehiklom skupaj z modrim adapterjem, pritrjenim na Mix2Vial.
	6. Nalahno vrtite vialo z zdravilom skupaj s pritrjenim prozornim adapterjem, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Ne stresajte.
	7. Vsrkajte zrak v prazno sterilno injekcijsko brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom v pokončnem položaju, priključite injekcijsko brizgo na »Luerjev zaklop« na kompletu Mix2Vial s privijanjem v smeri urinega kazalca. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom.

Izsesanje in apliciranje

	8. Medtem ko pritiskate na bat injekcijske brizge, obrnite sistem na glavo in nato posesajte raztopino v brizgo, tako da počasi izvlečete bat.
---	---



Uporabite komplet za punkcijo vene, ki je priložen v pakiranju zdravila, vstavite iglo v žilo. Pustite, da kri teče nazaj do konca cevke. Pritrdite injekcijsko brizgo na navojni, zaklepalni konec kompleta za punkcijo vene. Priporočamo uporabo plastičnih brizg za enkratno uporabo, ker se na mlečno-steklene površine vseh steklenih brizg te vrste raztopine lepijo. **Pripravljeno raztopino injicirajte/infundirajte počasi (s hitrostjo, ki ni večja od 6 ml na minuto) v veno** po navodilih, ki vam jih je dal zdravnik. Poskrbite, da v brizgo, napolnjeno z zdravilom, ne vstopi kri.

V primeru, da so potrebni veliki volumni zdravila Voncento, je mogoče združiti več vial zdravila Voncento preko komercialno dostopnih infuzijskih kompletov (npr. črpalke za brizgo za dajanje zdravila v veno). Vendar pa v tem primeru prvotno pripravljene raztopine zdravila Voncento ne smemo dodatno redčiti.

Opazujte se za primer pojava takojšnjih neželenih učinkov. Če se pojavijo neželeni učinki, ki bi lahko bili povezani z dajanjem zdravila Voncento, je treba injiciranje ali infuzijo ustaviti (glejte tudi poglavje 2).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Voncento neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prosimo, da nemudoma obvestite zdravnika če:

- **opazite simptome alergijskih reakcij**
V nekaterih primerih lahko napredujejo do hude alergijske reakcije (anafilaksije), ki povzročijo hude težave pri dihanju, omotico ali šok. Alergijske reakcije lahko vključujejo naslednje simptome:
otekanje obraza, jezika, ustnic ali grla, težave pri dihanju in požiranju, koprivnica, sopenje, pekoč občutek in zbadanje na mestu injiciranja ali infundiranja, mraženje, vročinske oblike, kožni izpuščaj po celem telesu, glavobol, padec krvnega tlaka, nemir, pospešen srčni utrip, tiščanje v prsih (vključno z bolečino v prsih in nelagodjem v prsih), bolečino v hrbtu, utrujenost (letargijo), siljenje na bruhanje, bruhanje, mravljinčenje.
- **opazite, da zdravilo ne deluje več pravilno (krvavitev se ne ustavi) .**
Pri otrocih, ki se predhodno še niso zdravili s faktorjem VIII, se lahko zelo pogosto (pri več kot 1 od 10 bolnikov) pojavijo zaviralna protitelesa (glejte poglavje 2). Pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni), pa je tveganje občasno (pri manj kot 1 od 100 bolnikov). Če pride do tega, zdravilo pri vas ali vašem otroku ne bo več učinkovito in se lahko pojavi krvavitev, ki se ne ustavi.
Pri vas se lahko razvijejo zaviralci (nevtralizirajoča protitelesa) proti VWF in v tem primeru VWF ne bo več deloval pravilno.
- **opazite kakršen koli simptom oslABLJENE perfuzije v vaših okončinah (npr. hladne in blede okončine) ali vitalnih organih (npr. hude bolečine v prsih).**
Obstaja tveganje za nastanek krvnih strdkov (tromboza), zlasti pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja (glejte tudi poglavje 2).

Naslednji neželeni učinki so se pojavili *zelo pogosto* (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol

Naslednji neželeni učinki so se pojavili *pogosto* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvišana telesna temperatura

Naslednji neželeni učinki so se pojavili *občasno* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- sprememba okusa (disgevzija)
- nenormalni rezultati preiskav jetrne funkcije

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Pričakuje se, da bodo neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih enaki kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Voncento

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Ne zamrzujte.
- Zdravilo Voncento ne vsebuje konzervansa, zato je najbolje, da se pripravljeno zdravilouporabi takoj.
- Če pripravljene raztopine ne uporabimo takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Voncento

Učinkovina je:

250 i.e. FVIII in 600 i.e. VWF na vialo; po pripravi s 5 ml vode za injekcije vsebuje približno 50 i.e./ml FVIII in 120 i.e./ml VWF.

500 i.e. FVIII in 1200 i.e. VWF na vialo; po pripravi s 10 ml vode za injekcije vsebuje približno 50 i.e./ml FVIII in 120 i.e./ml VWF.

500 i.e. FVIII in 1200 i.e. VWF na vialo; po pripravi s 5 ml vode za injekcije vsebuje približno 100 i.e./ml FVIII in 240 i.e./ml VWF.

1000 i.e. FVIII in 2400 i.e. VWF na vialo; po pripravi s 10 ml vode za injekcije vsebuje približno 100 i.e./ml FVIII in 240 i.e./ml VWF.

Za dodatne informacije glejte poglavje “*Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju*”.

Druge sestavine so:

kalcijev klorid, humani albumin, natrijev klorid, natrijev citrat, saharoza, trometamol.

Glejte poglavje 2 “Zdravilo Voncento vsebuje natrij”.

Vehikel: voda za injekcije

Izgled zdravila Voncento in vsebina pakiranja

Zdravilo Voncento je na voljo v obliki belega praška in vehikla za raztopino za injiciranje/infundiranje.

Pripravljena raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, t.j. lahko se svetlika, če jo držite proti svetlobi, vendar v njej ne sme biti vidnih delcev.

Stično ovojnino vial zdravila in vehikla predstavlja steklena viala z gumijastim zamaškom, plastično okroglo ploščico in aluminijasto zaporko.

Pakiranja

Ena škatla z 250 i.e./600 i.e. ali 500 i.e./1200 i.e. vsebuje:

- 1 vialo s praškom
- 1 vialo s 5 ml vode za injekcije
- 1 priprava za prenos s filtrom 20/20
- Ena notranja škatla vsebuje:
 - 1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo
 - 1 komplet za punkcijo vene
 - 2 alkoholni blazinici
 - 1 nesterilen obliž

Eno pakiranje s 500 i.e. /1200 i.e. ali 1000 i.e. /2400 i.e. vsebuje:

- 1 viala s praškom
- 1 viala z 10 ml vode za injekcije
- 1 priprava za prenos s filtrom 20/20
- Ena notranja škatla vsebuje:
 - 1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo
 - 1 komplet za punkcijo vene
 - 2 alkoholni blazinici
 - 1 nesterilen obliž

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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 CSL Behring GmbH

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

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/YYYY

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Odmerjanje

von Willebrandova bolezen

Pomembno je, da odmerek izračunamo z uporabo števila i.e. določenega VWF:RCo.
Na splošno 1 i.e./kg VWF:RCo dvigne raven VWF:RCo v krvnem obtoku za 0,02 i.e./ml (2 %).

Dosegli naj bi raven VWF:RCo > 0,6 i.e./ml (60 %) in FVIII:C > 0,4 i.e./ml (40 %).

Zdravljenje po potrebi

Za doseganje hemostaze običajno priporočamo 40 - 80 i.e./kg von Willebrandovega faktorja (VWF:RCo) kar ustreza 20 - 40 i.e. FVIII:C/kg telesne mase (TM).

Morda bo potreben začetni odmerek 80 i.e./kg VWF:RCo, zlasti pri bolnikih s tipom 3 VWB, kjer lahko vzdrževanje zadostnih ravni zahteva večje odmerke kot pri drugih tipih VWB.

Preprečevanje krvavitev v primeru kirurškega posega:

Za preprečevanje čezmerne krvavitve med kirurškim posegom ali po njem je treba z injiciranjem pričiti 1 do 2 uri pred kirurškim posegom.

Ustrezni odmerek je treba ponovno dati na vsakih 12 - 24 ur. Odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od kliničnega stanja bolnika, vrste in resnosti krvavitve ter ravni obeh faktorjev VWF:RCo in FVIII:C.

Ob uporabi zdravila VWF, ki vsebuje tudi FVIII, se mora lečeči zdravnik zavedati, da lahko podaljšano zdravljenje povzroči čezmeren dvig FVIII:C. Po 24 - 48 urah zdravljenja je treba razmisliti o zmanjšanju odmerkov in/ali podaljšanju časovnega razmaka med odmerki ali pa uporabi zdravila VWF, ki vsebuje nizko količino faktorja FVIII, da se izognemo čezmernemu porastu FVIII:C.

Profilaktično zdravljenje

Za dolgotrajno profilakso krvavitev pri bolnikih s VWB se priporoča odmerek 25 - 40 i.e. VWF:RCo na kilogram telesne mase 1- do 3-krat na teden. Pri bolnikih z gastrointestinalnimi krvavitvami ali menoragijo so lahko potrebni krajši razmiki med odmerki ali višji odmerki. Odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od kliničnega stanja bolnika ter njegovih plazemskih ravni VWF:RCo in FVIII:C.

Pediatrična populacija s VWB

Zdravljenje krvavitev

Pri pediatričnih bolnikih se za zdravljenje krvavitve običajno priporoča 40 - 80 i.e./kg von Willebrandovega faktorja (VWF:RCo) kar ustreza 20 - 40 i.e. FVIII:C/kg telesne mase (TM).

Profilaktično zdravljenje

Bolniki, stari 12 do 18 let: Odmerjanje temelji na istih smernicah, kot veljajo za odrasle.

Bolniki, mlajši od 12 let: Na podlagi rezultatov kliničnega preskušanja, v katerem se je izkazalo, da so imeli pediatrični bolniki, mlajši od 12 let, manjšo izpostavljenost VWF, se priporoča profilaktično odmerjanje v razponu 40 – 80 i.e. VWF:RCo na kilogram telesne mase 1-krat do 3-krat na teden.

Odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od kliničnega stanja bolnika ter njegovih plazemskih ravni VWF:RCo in FVIII:C.

Hemofilija A

Pomembno je, da odmerek izračunamo z uporabo števila i.e. določenega VWF:RCo.

Odmerek in trajanje nadomestnega zdravljenja sta odvisna od resnosti pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja.

Število danih enot faktorja VIII je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na trenutni standard koncentrata WHO za zdravila s faktorjem VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena bodisi kot odstotek (glede na normalno humano plazmo) bodisi preferenčno v mednarodnih enotah (glede na Mednarodni standard za količino faktorja VIII v plazmi).

Aktivnost 1 i.e. faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v 1 ml normalne humane plazme.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da 1 mednarodna enota (i.e.) faktorja VIII na kg telesne mase zviša aktivnost faktorja VIII v plazmi za približno 2 % normalne aktivnosti (*in vivo* povrnitev 2 i.e./dl). Potreben odmerek določimo z uporabo naslednje formule:

Potrebno št. enot = telesna masa [kg] x želeni dvig faktorja VIII [% ali i.e./dl] x 0,5.

Količino danega zdravila in pogostnost dajanja vedno določamo glede na klinično učinkovitost pri posameznem bolniku.

V primeru spodaj navedenih krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno raven aktivnosti v plazmi (v % normalne vrednosti ali i.e./dl) v ustreznem obdobju. Za vodilo pri odmerjanju pri krvavitvah ali kirurških posegih lahko uporabimo spodnjo tabelo:

Stopnja krvavitve/ vrsta kirurškega posega	Potrebna raven faktorja VIII (% ali i.e./dl)	Pogostnost odmerkov (ure) / trajanje zdravljenja (dnevi)
Krvavitve		
Začetna hemartroza, krvavitev v mišico ali krvavitev v ustni votlini	20 – 40	Ponovite infundiranje na vsakih 12 - 24 ur, vsaj 1 dan, dokler krvavitev, sodeč po bolečini, ne preneha ali dokler se ne zaceli.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 – 60	Ponovite infundiranje na vsakih 12 - 24 ur, 3 - 4 dni ali dlje, dokler bolečina in akutna nezmožnost ne izzvenita.
Življenjsko nevarne krvavitve	60 – 100	Ponovite infundiranje na vsakih 8 - 24 ur, dokler nevarnost ne preneha.
Kirurški posegi		
Manjši kirurški poseg, vključno z izruvanjem zoba	30 – 60	Ponovite infundiranje na vsakih 24 ur vsaj 1 dan, dokler se ne zaceli.
Večji kirurški poseg	80 - 100 (pred in po operaciji)	Ponovite infundiranje na vsakih 8 - 24 ur, dokler se rana zadovoljivo ne zaceli, potem nadaljujte zdravljenje še vsaj 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII 30 % - 60 % (i.e./dl).

Spremljanje zdravljenja

Med potekom zdravljenja je priporočljivo ustrezno določanje ravni faktorja VIII, kot vodilo za določanje odmerka in pogostosti ponavljajočih se injekcij. Posamezni bolniki se lahko med seboj razlikujejo pri svojem odzivu na faktor VIII, kar se kaže z različnimi razpolovnimi dobami in različnimi ravni povrnitve aktivnosti. Odmerek, ki temelji na telesni masi, je morda treba prilagoditi pri bolnikih s prenizko ali prekomerno telesno težo. Zlasti pri velikih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja z analizo koagulacije (aktivnosti faktorja VIII v plazmi).

Profilaktično zdravljenje

Za dolgotrajno profilakso krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajni odmerki 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase v intervalih 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, zlasti pri mlajših bolnikih, bodo morda potrebni krajši razmiki med odmerki ali višji odmerki.

Pediatrična populacija s hemofilijo A

Odmerjanje pri hemofiliji A pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, temelji na telesni masi in zato na splošno temelji na istih smernicah, ki veljajo za odrasle. V nekaterih primerih, so lahko potrebni krajši razmiki med odmerki ali večji odmerki. Pogostost uporabe zdravila mora biti vedno glede na klinično učinkovitost v posameznem primeru.

Starejši

Prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno.