

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Voncento 250 IU FVIII/600 IU VWF (5 ml rozpouštědlo) prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF (10 ml rozpouštědlo) prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF (5 ml rozpouštědlo) prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Voncento 1000 IU FVIII/2400 IU VWF (10 ml rozpouštědlo) prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Voncento 250 IU FVIII/600 IU VWF prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně:

- factor VIII coagulationis humanus 250 IU* (lidský koagulační faktor VIII** (FVIII))
- factor von Willebrand humanus 600 IU*** (lidský von Willebrandův faktor** (VWF))

Po rekonstituci v 5 ml vody pro injekci roztok obsahuje 50 IU/ml FVIII a 120 IU/ml VWF.

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně:

- factor VIII coagulationis humanus 500 IU* (lidský koagulační faktor VIII** (FVIII))
- factor von Willebrand humanus 1200 IU*** (lidský von Willebrandův faktor** (VWF))

Po rekonstituci v 10 ml vody pro injekci roztok obsahuje 50 IU/ml FVIII a 120 IU/ml VWF.

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně:

- factor VIII coagulationis humanus 500 IU* (lidský koagulační faktor VIII** (FVIII))
- factor von Willebrand humanus 1200 IU*** (lidský von Willebrandův faktor** (VWF))

Po rekonstituci v 5 ml vody pro injekci roztok obsahuje 100 IU/ml FVIII a 240 IU/ml VWF.

Voncento 1000 IU FVIII/2400 IU VWF prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně:

- factor VIII coagulationis humanus 1000 IU* (lidský koagulační faktor VIII** (FVIII))
- factor von Willebrand humanus 2400 IU*** (lidský von Willebrandův faktor** (VWF))

Po rekonstituci v 10 ml vody pro injekci roztok obsahuje 100 IU/ml FVIII a 240 IU/ml VWF.

Pomocná látka se známým účinkem:

Přípravek Voncento obsahuje přibližně 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

* Účinnost FVIII (IU) je stanovena chromogenní metodou podle Evropského lékopisu the European Pharmacopoeia chromogenic assay. Specifická aktivita FVIII přípravku Voncento, před přidáním stabilizátorů, je přibližně 70 IU FVIII/mg proteinu.

** vyrobeno z plazmy lidských dárců

*** VWF aktivita se stanovuje pomocí standardu WHO pro VWF. Specifická aktivita VWF přípravku Voncento, před přidáním stabilizátorů, je přibližně 100 IU VWF/mg proteinu.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok.
Bílý prášek a čiré, bezbarvé rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Voncento lze použít pro všechny věkové skupiny.

von Willebrandova choroba (VWD)

Profylaxe a léčba hemoragie nebo krvácení během chirurgických zákroků u pacientů trpících VWD v případech, kdy je léčba samotným desmopresinem (DDAVP) neúčinná nebo kontraindikovaná.

Hemofilie A (vrozený deficit FVIII)

Profylaxe a léčba krvácení u pacientů trpících hemofilii A.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba VWD a hemofilie A se má provádět pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou poruch hemostázy.

Rozhodnutí o využití přípravku u domácí léčby při krvácení u pacientů s VWD a s hemofilii A má být provedeno ošetřujícím lékařem, který zajistí odpovídající vyškolení v podávání přípravku a toto podávání kontroluje v pravidelných intervalech.

Poměr mezi FVIII:C a VWF:RCo v injekční lahvičce je přibližně 1:2,4.

Monitorování léčby

Během léčby se doporučuje náležitá kontrola hladin FVIII kvůli stanovení dávky, která má být podávána, a frekvenci opakovaných infuzí. U jednotlivých pacientů může být odpověď na léčbu faktorem VIII rozdílná, v závislosti na odlišných hladinách *in vivo* recovery a různém biologickém poločasu. V případě velkých chirurgických zákroků je nezbytný přesný monitoring substituční terapie prostřednictvím koagulační analýzy (aktivity plazmatického FVIII).

Dávkování

von Willebrandova choroba

Je důležité výpočtem stanovit dávku na základě specifikovaného počtu IU VWF:RCo.
1 IU/kg VWF:RCo obvykle zvýší hladinu VWF:RCo v oběhu o 0,02 IU/ml (2 %).

Je třeba dosáhnout hladiny VWF:RCo > 0,6 IU/ml (60 %) a hladiny FVIII:C > 0,4 IU/ml (40 %).

Požadovaná léčba

K dosažení hemostázy se obvykle doporučuje 40 - 80 IU/kg von Willebrandova faktoru (VWF:RCo), což odpovídá 20 - 40 IU FVIII:C/kg tělesné hmotnosti (BW).

Úvodní dávka 80 IU/kg VWF:RCo může být potřebná zejména u pacientů s VWD typu 3, kde k udržení adekvátních hladin mohou být nutné vyšší dávky než v případě jiných typů VWD.

Prevence krvácení během chirurgického zákroku

K prevenci masivního krvácení během nebo po chirurgickém zákroku se má přípravek začít podávat 1 – 2 hodiny před chirurgickým zákrokem.

Príslušná dávka se má podávat opakovaně každých 12 – 24 hodin. Dávka a trvání léčby závisí na klinickém stavu pacienta, na typu a závažnosti krvácení a na hladinách VWF:RCo a FVIII:C.

Při používání přípravku s VWF obsahujícího FVIII si má být ošetřující lékař vědom toho, že pokračování v léčbě může zapříčinit nadměrný vzestup hladin FVIII:C. Po 24 – 48 hodinách léčby se má zvážit snížení dávek a/nebo prodloužení intervalu mezi dávkami nebo použití přípravku s VWF obsahující nízkou hladinu FVIII, aby se zabránilo nadměrnému vzestupu hladiny FVIII:C (viz bod 5.2).

Profylaktická léčba

Při dlouhodobé profylaxi u pacientů s VWD má být zvažována dávka 25-40 IU VWF:RCo/kg tělesné hmotnosti při frekvenci 1-3 krát týdně. U pacientů s gastrointestinálním krvácením nebo menoragií mohou být nezbytné kratší intervaly nebo vyšší dávky. Dávka a trvání léčby bude záviset na klinickém stavu pacienta, jakož i plazmatických hladinách VWF:RCo a FVIII:C.

Pediatrická populace s VWD

Léčba krvácení

U pediatrických pacientů se obvykle doporučuje pro léčbu krvácení 40 až 80 IU/kg von Willebrandova faktoru (VWF:RCo), odpovídající 20 až 40 IU FVIII:C/kg tělesné hmotnosti (BW).

Profylaktická léčba

Pacienti ve věku 12 až 18 roků: Dávkování je založeno na stejných pokynech jako pro dospělé. Pacienti ve věku <12 let: Na základě výsledků z klinické studie s pediatrickými pacienty do 12 let, ve které bylo prokázáno, že mají nižší expozici VWF, má být uvažováno profylaktické rozmezí dávek 40 - 80 IU VWF:RCo/kg tělesné hmotnosti 1 až 3x týdně. (viz bod 5.2). Dávka a trvání léčby bude záviset na klinickém stavu pacienta, jakož i plazmatických hladinách VWF:RCo a FVIII:C.

Hemofilie A

Je důležité výpočtem stanovit dávku na základě specifikovaného počtu IU FVIII:C.

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti deficitu faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet podávaných jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units – IU), které jsou stanovené oproti současnému standardu WHO pro léčivé přípravky obsahující koncentrát faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (vzhledem k normální lidské plazmě) nebo přednostně v mezinárodních jednotkách (vzhledem k mezinárodnímu standardu pro faktor VIII v plazmě).

1 IU aktivity faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII v 1 ml normální lidské plazmy.

Požadovaná léčba

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirického předpokladu, že podání 1 mezinárodní jednotky (IU) faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti zvýší plazmatickou aktivitu faktoru VIII v plazmě o přibližně 2 % normální aktivity (*in vivo* recovery 2 IU/dl). Požadovaná dávka se stanoví podle následujícího vzorce:

Požadovaný počet jednotek = tělesná hmotnost [kg] x požadovaný vzestup faktoru VIII [% nebo IU/dl] x 0,5

Množství, které se má podat, a frekvence podávání mají vždy směřovat ke klinické účinnosti v individuálních případech.

V případě následujících hemoragických příhod nemá aktivita faktoru VIII během daného období klesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka může posloužit jako návod pro stanovení dávky v případech krvácení a při chirurgických výkonech:

Stupeň krvácení/typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávkování (hodiny)/délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalstva nebo do ústní dutiny	20 – 40	Infuzi opakovat každých 12 – 24 hodin po dobu nejméně jednoho dne, dokud se krvácení nezastaví, což se projeví ústupem bolesti nebo zahojením.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalstva nebo hematom	30 – 60	Infuzi opakovat každých 12 – 24 hodin po dobu 3 – 4 dní nebo déle, dokud bolest a akutní potíže neustoupí.
Život ohrožující krvácení	60 - 100	Infuzi opakovat každých 8 – 24 hodin, dokud nepomine ohrožení života.
Chirurgické výkony		
Menší chirurgický výkon včetně extrakce zubů	30 – 60	Infuzi opakovat každých 24 hodin po dobu nejméně jednoho dne až do zahojení.
Velké chirurgické výkony	80 - 100 (před a po operaci)	Infuzi opakovat každých 8 - 24 hodin, dokud nedojde k uspokojivému zahojení rány, potom pokračovat v léčbě nejméně dalších 7 dní a udržovat aktivitu faktoru VIII mezi 30 % - 60 % (IU/dl).

Profylaktická léčba

V případě dlouhodobé profylaxe u pacientů s těžkou formou hemofilie A se obvykle doporučuje dávka 20 až 40 IU faktoru VIII na kilogram tělesné hmotnosti v intervalech 2 až 3 dní. V některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutný kratší interval mezi dávkami nebo vyšší dávky.

Pediatrická populace s hemofilií A

Dávkování u hemofilie A u dětí a dospívajících ve věku < 18 let je založeno na tělesné hmotnosti, a proto pro něj platí stejná doporučení jako u dospělých. V některých případech je nezbytný kratší interval dávek nebo vyšší dávky. Frekvence podávání má být v každém jednotlivém případě vždy zaměřená na klinickou účinnost.

V současné době dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8 a 5.2.

Starší pacienti

U starších pacientů není potřebná žádná úprava dávek.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6. Rekonstituovaný přípravek se podává pomalu intravenózně injekcí/infuzí rychlostí příjemnou pro pacienta.

Rychlost podávání injekce nebo infuze nemá přesáhnout 6 ml za minutu. Pacienta je nutno sledovat, zda nemá bezprostřední reakci. Jestliže se vyskytne jakákoli reakce v souvislosti s podáváním přípravku Voncento, musí se podle klinického stavu pacienta rychlost podávání přípravku snížit nebo podávání zastavit (viz rovněž bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Důrazně se doporučuje zaznamenat název a číslo šarže při každém podání přípravku Voncento pacientovi, aby se udržel záznam o propojení mezi pacientem a šarží léčivého přípravku.

Hypersenzitivita

Jsou možné hypersenzitivní reakce alergického typu. Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacienti mají být poučeni, aby okamžitě přerušili používání léčivého přípravku a kontaktovali svého lékaře. Pacienti mají být informováni o prvních známkách hypersenzitivních reakcí jako je kopřivka, generalizovaná vyrážka, pocit tísně na hrudi, sípot, hypotenze a anafylaxe. V případě šoku je nutné dodržovat všeobecné lékařské postupy pro léčbu šoku.

Virová bezpečnost

Ke standardním opatřením k prevenci infekcí, které jsou následkem používání přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy, patří výběr dárců, kontrola jednotlivých odběrů a plazmatických poolů zaměřená na specifické markery infekce a provedení efektivních výrobních kroků k inaktivaci/odstranění virů. Navzdory těmto opatřením není možné úplně vyloučit možnost přenosu infekčních agens, pokud podávané přípravky pocházejí z lidské krve nebo plazmy. Toto platí i pro neznámé nebo nové viry a další patogeny.

Tato opatření se považují za účinná pro obalené viry, jako jsou virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV) a neobalený virus hepatitidy A (HAV).

Provedená opatření mohou mít jen omezenou účinnost proti neobaleným virům, jako je parvovirus B19.

Infekce způsobená parvovirem B19 může být závažná u těhotných žen (infekce plodu) a jedinců s imunodeficiencí nebo zvýšenou erytropoézou (např. hemolytická anemie).

U pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají přípravky s faktorem VIII/VWF vyrobené z lidské plazmy, je třeba zvážit možnosti vhodného očkování (hepatitida A a B).

von Willebrandova choroba

Existuje riziko vzniku trombóz zejména u pacientů se známými klinickými nebo laboratorními rizikovými faktory. Rizikovi pacienti musí být proto sledováni kvůli zachycení prvních příznaků trombózy. Mají být provedena profylaktická opatření proti venózním trombózám v souladu s aktuálními doporučeními.

Při léčbě přípravkem s VWF obsahujícím FVIII má mít ošetřující lékař na paměti, že pokračování v léčbě může zapříčinit nadměrný vzestup FVIII:C. U pacientů, kteří dostávají přípravek s VWF obsahující FVIII, musí být sledovány hladiny FVIII:C v plazmě kvůli tomu, aby nebyly hladiny FVIII:C v plazmě dlouhodobě vysoké, což by mohlo zvýšit riziko výskytu trombóz, a současně je potřebné zvážit zavedení protitrombotických opatření (viz též bod 5.2).

U pacientů s VWD, zejména typu 3, se mohou vytvořit neutralizační protilátky (inhibitory) proti VWF. Jestliže se nedaří dosáhnout očekávanou hladinu aktivity VWF:RCo v plazmě nebo jestliže krvácení není kontrolované vhodnou dávkou, je potřebné uskutečnit odpovídající analýzu kvůli stanovení přítomnosti inhibitoru VWF. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru může být terapie nejen neúčinná, ale může vést i k anafylaktoidní reakci a je třeba uvažovat o jiných možnostech léčby.

Hemofilie A

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 50 dnů expozice, ale pokračuje po celý život, i když je riziko méně časté.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Léčba takových pacientů má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o pacienty s hemofilií a inhibitory faktoru VIII.

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční terapie s FVIII zvýšit kardiovaskulární riziko.

Komplikace související s katetrem

Jestliže je třeba použít zařízení pro centrální žilní přístup (CVAD), je třeba zvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s CVAD, včetně lokálních infekcí, bakteriémie a trombózy v místě vstupu katetru.

Obsah sodíku

Balení s 250 IU FVIII/600 IU VWF (5 ml rozpouštědla) a 500 IU FVIII/1200 IU VWF (5 ml rozpouštědla):
obsahuje až 14,75 mg (0,64 mmol) sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,74 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Balení s 500 IU FVIII/1200 IU VWF (10 ml rozpouštědla) a 1000 IU FVIII/2400 IU VWF (10 ml rozpouštědla):
obsahuje až 29,50 mg (1,28 mmol) sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,48 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření se vztahují jak na dospělé tak na pediatrické pacienty.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly studovány žádné interakce VWF a FVIII s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

S přípravkem Voncento se neprováděly reprodukční studie na zvířatech.

von Willebrandova choroba

Zkušenosti s léčbou těhotných nebo kojících žen nejsou k dispozici. Přípravek Voncento má být podáván těhotným nebo kojícím ženám s deficitem VWF pouze tehdy, pokud je jasně indikován, přičemž je nutno brát v úvahu, že porod představuje zvýšené riziko krvácivých příhod u těchto pacientek.

Hemofilie A

Vzhledem ke vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou dostupné zkušenosti týkající se léčby během těhotenství a v období kojení. Proto má být přípravek Voncento používán během těhotenství a v období kojení pouze tehdy, pokud je jasně indikován.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Voncento nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Následující nežádoucí účinky se mohou vyskytnout během léčby přípravkem Voncento: hypersenzitivita nebo alergické reakce, tromboembolické příhody, pyrexie, bolest hlavy, dysgeuzie a abnormální hladiny testů jaterních funkcí. Navíc se mohou u pacientů vyvinout inhibitory FVIII a VWF.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka uvedená níže je podle klasifikace orgánových systémů MedDRA.

Frekvence byly hodnoceny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1 / 10\ 000$ až $<1/1\ 000$), velmi vzácné ($<1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek*	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	inhibice faktoru VIII inhibice VWF	Méně časté (PTP)** velmi časté (PUP)** Není známo***
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivita (zahrnující tachykardii, hrudní diskomfort a bolest zad)	Časté
Poruchy nervového systému	dysgeuzie	Méně časté
Cévní poruchy	tromboembolická příhoda	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie bolest hlavy	Časté Velmi časté
Vyšetření	abnormální testy jaterních funkcí	Méně časté

* Nežádoucí účinky hodnocené ve vztahu k podávání přípravku Voncento.

**Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčeni pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti“

*** Zaznamenané v postmarketingovém sledování, nebyly pozorovány v klinických studiích

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita (alergické reakce)

Hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bolest v místě infuze, zimnici, zarudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, vyrážku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, tíseň na hrudi (včetně bolesti na hrudi a hrudního diskomfortu), bolest zad, parestezie, zvracení, sípot), byly pozorovány a mohou se v některých případech rozvinout do závažné anafylaxe (včetně šoku).

Inhibice FVIII

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku Voncento. Pokud se takové inhibitory objeví, může se tento stav projevit jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Inhibice VWF

U pacientů s VWD, zejména typu 3, se mohou vytvořit neutralizační protilátky (inhibitory) proti VWF. Jestliže takové inhibitory vzniknou, tento stav se projeví jako nedostatečná klinická odpověď. Tyto protilátky jsou precipitační a může dojít současně k anafylaktické reakci. Proto pacienti, u kterých se vyskytla anafylaktická reakce, mají být vyšetřeni na přítomnost inhibitorů. Ve všech těchto případech se doporučuje vyhledat specializované pracoviště k léčbě hemofilie.

Tromboembolické příhody

U pacientů s VWD existuje riziko vzniku tromboembolických příhod, zejména u pacientů se známými klinickými nebo laboratorními rizikovými faktory.

Pacientům, kterým se podávají přípravky s VWF obsahující FVIII se může výrazně zvýšit hladina FVIII:C v plazmě, čímž se zvyšuje riziko tromboembolických příhod (viz též bod 4.4).

Informace o bezpečnosti s ohledem na přenosná agens viz též bod 4.4.

Pediatrická populace

Očekává se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí budou stejné jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pět případů předávkování bylo hlášeno z klinických studií. Žádné nežádoucí účinky nebyly spojené s těmito hlášeními.

Riziko trombózy nelze v případě vysokého předávkování vyloučit, zejména u pacientů s VWD.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragikum: koagulační faktory, von Willebrandův faktor a koagulační faktor VIII v kombinaci.

ATC kód: B02BD06

von Willebrandova choroba

Exogenně podávaný VWF vyrobený z lidské plazmy působí stejně jako endogenní VWF.

Podávání VWF umožňuje korekci hemostatických abnormalit, které se projevují u pacientů s deficitem VWF (VWD) na dvou úrovních:

- VWF obnovuje adhezi trombocytů na cévní subendotel v místě poranění cévy (protože váže cévní subendotel a membránu trombocytů) a zprostředkuje primární hemostázu, což se projeví zkrácením krvácení. Tento účinek nastupuje okamžitě a je známé, že ve velké míře závisí na úrovni polymerace proteinu.
- VWF způsobuje opožděnou korekci souvisejícího deficitu FVIII. Při intravenózním podání se VWF váže na endogenní FVIII (který je pacientem normálně produkován) a prostřednictvím stabilizace tohoto faktoru zabraňuje jeho rychlé degradaci.
Z tohoto důvodu podávání čistého VWF (přípravek s VWF s nízkou hladinou FVIII) sekundárně obnovuje hladinu FVIII:C na normální úroveň po první infuzi s mírným opožděním.
- Podávání přípravku s VWF obsahujícího FVIII:C obnovuje normální hladinu FVIII:C okamžitě po první infuzi.

Hemofilie A

Exogenně podávaný FVIII vyrobený z lidské plazmy se chová stejně jako endogenní FVIII.

Komplex FVIII/VWF se skládá ze dvou molekul (FVIII a VWF) s odlišnými fyziologickými funkcemi.

Po podání pacientovi s hemofilií se FVIII váže na VWF v krevním oběhu pacienta.

Aktivovaný FVIII působí jako kofaktor aktivovaného faktoru IX, který urychluje konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin potom přeměňuje fibrinogen na fibrin a umožňuje tvorbu krevní sraženiny. Hemofilie A je dědičná porucha koagulace krve vázaná na pohlaví, která vzniká v důsledku snížené hladiny FVIII a jejím následkem je těžké krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, či už spontánním nebo v důsledku náhodného poranění nebo chirurgického výkonu. Substituční terapií se hladina FVIII zvyšuje, což dočasně upravuje deficienci faktoru a také snižuje tendenci ke krvácení.

Je třeba poznamenat, že roční výskyt krvácení (ABR) není porovnatelný mezi různými koncentráty faktorů ani mezi různými klinickými studii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

von Willebrandova choroba

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Voncento byly hodnoceny u pacientů s VWD ve stavu, kdy nedocházelo ke krvácení.

Na základě farmakokinetické studie s 12 pacienty ≥ 12 let s VWD, byly pozorovány následující farmakokinetické charakteristiky pro VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB a FVIII:C:

Parametr	VWF:RCo			VWF:Ag			VWF:CB			FVIII:C		
	N	medián	Rozsah	N	medián	Rozsah	N	medián	Rozsah	N	medián	Rozsah
Přirůstková recovery (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
Poločas (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
Celková clearance (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 křivkou, C_{max} = maximální plazmatická koncentrace; C_{min} = minimální koncentrace v plazmě; IU = mezinárodní jednotka; MRT = střední rezidenční čas, N = počet subjektů, t_{max} = doba maximální koncentrace; V_{ss} = distribuční objem v ustáleném stavu, VWF:Ag = von Willebrandův faktor: antigen, VWF:CB = von Willebrandův faktor: vazba kolagenu, VWF:RCo = von Willebrandův faktor: ristocetin kofaktor, FVIII:C = faktor VIII: koagulant.

Relativní obsah HMW (vysoké molekulové hmotnosti) VWF multimerů v přípravku Voncento je v průměru 86 % ve srovnání s normální lidskou plasmou (NHP).

Hemofilie A

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Voncento byly hodnoceny u pacientů s hemofilií A ve stavu, kdy nedocházelo ke krvácení.

Na základě farmakokinetické studie s 16 pacienty ≥ 12 let věku s hemofilií A byly pozorovány následující farmakokinetické charakteristiky pro FVIII:C:

Parametr	FVIII:C		
	N	Medián	Rozsah
Přírůstková recovery (IU/ml)/(IU/kg)	16	0,021	0,011-0,032
Poločas (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
Celková clearance (ml/(h*kg))	16	3,82	2,30-7,11
V _{ss} (ml/kg)	16	61,2	35,1-113,1

AUC = plocha pod křivkou, C_{max} = maximální plazmatická koncentrace; C_{min} = minimální koncentrace v plazmě; IU = mezinárodní jednotka; MRT = střední rezidenční čas, N = počet subjektů, t_{max} = doba maximální koncentrace; V_{ss} = distribuční objem v ustáleném stavu; FVIII:C = faktor VIII:koagulant.

Pediatrická populace

von Willebrandova choroba

Farmakokinetické údaje u pacientů s von Willebrandovou chorobou jsou velmi podobné těm, které pozorovány u dospělé populace.

PK z jedné dávky 80 IU VWF: RCo/kg tělesné hmotnosti byla hodnocena u pediatrických pacientů mladších než 12 let s těžkým VWD (viz tabulka níže). Následující infuze, maximální koncentrace vWF markerů (VWF: RCo, VWF:Ag a VWF:CB) a FVIII:C bylo dosaženo okamžitě s průměrným IR 0,012 - 0,016 (IU/ml)/(IU/kg) pro VWF markery a 0,018-0,020 (IU/ml)/(IU/kg) pro FVIII:C. Medián eliminace t_{1/2} VWF markerů byla mezi 10,00 a 13,48 hodin vzhledem k tomu, že FVIII:C měl delší t_{1/2} mezi 11,40 a 19,54 h vzhledem k plató efektu, který může představovat čistý vliv na snížení hladiny exogenního FVIII, v kombinaci s rostoucí endogenní úrovní FVIII. PK parametry z opakovaného PK vyhodnocení byly podobné těm z původního PK. Expozice přípravkem Voncento a dispozice byly srovnatelné mezi subjekty <6 let věku a 6-12 let.

Základní nastavení počátečních PK parametrů VWF a FVIII:C u subjektů <6 (N = 9) a 6-12 let starých (N = 5).

Parametr	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 let		6-12 let		<6 let		6-12 let		<6 let		6-12 let		<6 let		6-12 let	
Přírůstková 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)
Poločas (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 křivkou; C_{max} = maximální plazmatická koncentrace; IU = mezinárodní jednotka; MRT = střední rezidenční čas; N = počet subjektů; t_{max} = doba k dosažení maximální koncentrace; V_{ss} = distribuční objem v ustáleném stavu; VWF:Ag = von Willebrandův faktor: antigen; VWF:CB = von Willebrandův faktor: vazba kolagenu; VWF:RCo = von Willebrandův faktor: ristocetin kofaktor, FVIII:C = faktor VIII: koagulant.

Hemofilie A

PK u jedné dávky 50 IU FVIII / kg tělesné hmotnosti byla hodnocena u 31 pediatrických pacientů mladších 12 let s hemofilií A (viz tabulka níže). Maximální koncentrace FVIII:C byla dosažena bezprostředně po aplikaci s mediánem IR přibližně 0,016 (IU/ml)/(IU/kg) pro FVIII:C. Medián eliminace t_{1/2} FVIII:C byl přibližně 10 h. PK parametry opakovaného vyhodnocení PK byly podobné těm z původní PK. Expozice přípravku Voncento a dispozice byly srovnatelné mezi <6letými a 6- až 12letými jedinci.

Základní nastavení počátečních parametrů PK FVIII:C u subjektů <6 (N = 15) a 6-12 let (N = 16)

Parametr	FVIII:C					
	N	medián	rozsah	N	medián	rozsah
	<6 let			6-12 let		
Přírůstková recovery (IU/ml)/(IU/kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Poločas (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 křivkou; C_{max} = maximální plazmatická koncentrace; C_{min} = minimální plazmatická koncentrace; IU = mezinárodní jednotka; MRT = střední rezidenční čas; N = počet subjektů; t_{max} = doba k dosažení maximální koncentrace; V_{ss} = distribuční objem v ustáleném stavu; FVIII:C = Faktor VIII: koagulant

5.3 Predklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Voncento obsahuje léčivé látky FVIII a VWF, které jsou získané z lidské plazmy, a působí jako endogenní složky plazmy. Predklinické studie s opakovaným podáváním dávek (chronická toxicita, kancerogenita a mutagenita) se z důvodu vzniku protilátek, které se tvoří po podání heterologní lidské bílkoviny, nemohly provést na konvenčních živočišných modelech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Chlorid vápenatý
Lidský albumin
Chlorid sodný
Natrium-citrát
Sacharóza
Trometamol

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky, ředícími roztoky a rozpouštědly s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.1.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 8 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C). Z mikrobiologického hlediska, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Voncento 250 IU FVIII/600 IU VWF prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Prášek (250 IU/600 IU) v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) diskem (plast) a víčkem (hliník).

5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) diskem (plast) a víčkem (hliník).

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem

1 injekční lahvičku s 5 ml vody pro injekci

1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Prášek (500 IU/1200 IU) v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) diskem (plast) a víčkem (hliník).

10 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) diskem (plast) a víčkem (hliník).

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem

1 injekční lahvičku s 10 ml vody pro injekci

1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Prášek (500 IU/1200 IU) v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) diskem (plast) a víčkem (hliník).

5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) diskem (plast) a víčkem (hliník).

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem

1 injekční lahvičku s 5 ml vody pro injekci

1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

Voncento 1000 IU FVIII/2400 IU VWF prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Prášek (1000 IU/2400 IU) v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) diskem (plast) a víčkem (hliník).

10 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) diskem (plast) a víčkem (hliník).

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem

1 injekční lahvičku s 10 ml vody pro injekci

1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačka 10 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

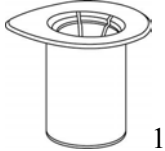
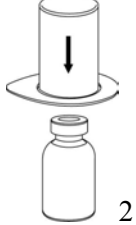

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním




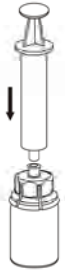
Všeobecné pokyny

Roztok má být čirý nebo slabě opalizující. Po filtraci/natažení (viz dále) se rekonstituovaný přípravek před aplikací vizuálně zkontroluje, zda neobsahuje částice nebo nezměnil zbarvení. Nepoužívejte viditelně zakalené roztoky nebo roztoky, které po filtraci ještě obsahují vločky nebo částice. Rekonstituce a natažení roztoku se musí provádět za aseptických podmínek.



Rekonstituce

Ohřejte rozpouštědlo na pokojovou teplotu. Před otevřením balení Mix2Vial odstraňte ochranné víčko z injekční lahvičky s práškem a rozpouštědlem, zátky očistěte antiseptickým roztokem a nechte oschnout.

	1. Otevřete balení Mix2Vial sloupnutím víčka. Nevytahujte Mix2Vial z blistru!
	2. Postavte injekční lahvičku s rozpouštědlem na rovný a čistý povrch a pevně ji držte. Uchopte Mix2Vial společně s blistrem a zatlačte hrot konce modrého adaptéru přímo dolů přes zátku injekční lahvičky s rozpouštědlem.
	3. Opatrně odstraňte blister ze soupravy Mix2Vial tak, že ho držíte za okraj a táhnete visle nahoru. Přesvědčte se, že jste vytáhli jen blistrový obal, nikoli soupravu Mix2Vial.

 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Postavte injekční lahvičku s přípravkem na rovný a pevný povrch. Otočte injekční lahvičku s rozpouštědlem a připojeným setem Mix2Vial dnem nahoru a zatlačte hrot průhledného konce adaptéru rovně dolů přes zátku injekční lahvičky s přípravkem. Rozpouštědlo automaticky přeteče do injekční lahvičky s přípravkem.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Uchopte jednou rukou část setu Mix2Vial uchycenou na injekční lahvičce s přípravkem. Druhou rukou uchopte část setu uchycenou na injekční lahvičce s rozpouštědlem a odšroubováním proti směru hodinových ručiček rozdělte opatrně set na dvě části, aby nedošlo k nadměrnému nahromadění pěny při rozpouštění přípravku. Injekční lahvičku s rozpouštědlem a připojeným modrým adaptérem setu Mix2Vial odložte.</p>
 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Injekční lahvičku s připojeným průhledným adaptérem jemně otáčejte, dokud se přípravek úplně nerozpustí. Injekční lahvičkou netřepajte.</p>
 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Nasajte vzduch do prázdné sterilní injekční stříkačky. Injekční lahvičku s přípravkem nechejte postavenou dnem dolů a připojte na ni injekční stříkačku s nástavcem Mix2Vial Luer Lock šroubováním ve směru hodinových ručiček. Vstříkněte vzduch do injekční lahvičky s přípravkem.</p>

Natažení a podání

 <p style="text-align: right;">8</p>	<p>8. Otočte systém dnem vzhůru a současně držte píst injekční stříkačky stlačený. Natáhněte roztok do injekční stříkačky pomalým vytahováním pístu.</p>
 <p style="text-align: right;">9</p>	<p>9. Po natažení roztoku do injekční stříkačky uchopte pevně válec stříkačky (píst směřuje stále dolů) a odpojte průhledný adaptér setu Mix2Vial od injekční stříkačky odšroubováním proti směru hodinových ručiček.</p>

K injekci přípravku Voncento je nutné používat pouze dodávanou aplikační soupravu, protože v důsledku adsorpce lidského koagulačního faktoru VIII na vnitřní povrch některého injekčního/infuzního zařízení by mohlo dojít k selhání léčby.

V případě, že je požadováno velké množství přípravku Voncento, je možné spojit obsah několika lahviček přípravku Voncento pomocí komerčně dostupné infuzní sady (např. injekční pumpy pro intravenózní aplikaci léčivých přípravků). Nicméně v těchto případech se již rekonstituovaný roztok Voncento nesmí dále ředit.

Roztok podávejte pomalu intravenózně (viz bod 4.2). Ubezpečte se, že do naplněné injekční stříkačky nepronikla krev.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. srpna 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 26. dubna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologických léčivých látek

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3014 Bern
ŠVÝCARSKO

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do šesti měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 250 IU/600 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voncento 250 IU FVIII/600 IU VWF (5 ml rozpouštědlo) prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok
factor VIII coagulationis humanus/factor von Willebrand humanus

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

factor VIII coagulationis humanus 250 IU
factor von Willebrand humanus 600 IU

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid vápenatý, lidský albumin, chlorid sodný, natrium-citrát, sacharóza, trometamol. **Další informace naleznete v příbalové informaci.**

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Jedno balení obsahuje:

- 1 injekční lahvičku s práškem
 - 1 injekční lahvičku s 5 ml vody pro injekci
 - 1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20
- Jedna vnitřní krabička obsahuje:
- 1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití
 - 1 venepunkční set
 - 2 tampony s alkoholem
 - 1 nesterilní náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/857/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Voncento 250 IU/600 IU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s práškem 250 IU/600 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voncento 250 IU FVIII/600 IU VWF prášek pro injekční/infuzní roztok
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

factor VIII coagulationis humanus 250 IU
factor von Willebrand humanus 600 IU

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s rozpouštědlem 5 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 500 IU/1200 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF (10 ml rozpouštědlo) prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok
factor VIII coagulationis humanus/factor von Willebrand humanus

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

factor VIII coagulationis humanus 500 IU
factor von Willebrand humanus 1200 IU

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid vápenatý, lidský albumin, chlorid sodný, natrium-citrát, sacharóza, trometamol. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Jedno balení obsahuje:

- 1 injekční lahvičku s práškem
 - 1 injekční lahvičku s 10 ml vody pro injekci
 - 1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20
- Jedna vnitřní krabička obsahuje:
- 1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití
 - 1 venepunkční set
 - 2 tampony s alkoholem
 - 1 nesterilní náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/857/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Voncento 500 IU/1200 IU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s práškem 500 IU/1200 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF prášek pro injekční/infuzní roztok
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

factor VIII coagulationis humanus 500 IU
factor von Willebrand humanus 1200 IU

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s rozpouštědlem 10 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 500 IU/1200 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF (5 ml rozpouštědlo) prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok
factor VIII coagulationis humanus/factor von Willebrand humanus

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

factor VIII coagulationis humanus 500 IU
factor von Willebrand humanus 1200 IU

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid vápenatý, lidský albumin, chlorid sodný, natrium-citrát, sacharóza, trometamol. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem

1 injekční lahvičku s 5 ml vody pro injekci

1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/857/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Voncento 500 IU/1200 IU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s práškem 500 IU/1200 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF prášek pro injekční/infuzní roztok
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

factor VIII coagulationis humanus 500 IU
factor von Willebrand humanus 1200 IU

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s rozpouštědlem 5 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 1000 IU/2400 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voncento 1000 IU FVIII/2400 IU VWF (10 ml rozpouštědlo) prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok
factor VIII coagulationis humanus/factor von Willebrand humanus

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

factor VIII coagulationis humanus 1000 IU
factor von Willebrand humanus 2400 IU

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid vápenatý, lidský albumin, chlorid sodný, natrium-citrát, sacharóza, trometamol. **Další informace naleznete v příbalové informaci.**

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Jedno balení obsahuje:

- 1 injekční lahvičku s práškem
 - 1 injekční lahvičku s 10 ml vody pro injekci
 - 1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20
- Jedna vnitřní krabička obsahuje:
- 1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití
 - 1 venepunkční set
 - 2 tampony s alkoholem
 - 1 nesterilní náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/857/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Voncento 1000 IU/2400 IU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s práškem 1000 IU/2400 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voncento 1000 IU FVIII/2400 IU VWF prášek pro injekční/infuzní roztok
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

factor VIII coagulationis humanus 1000 IU
factor von Willebrand humanus 2400 IU

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s rozpouštědlem 10 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
Krabička aplikační soupravy (vnitřní krabička)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aplikační souprava

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH
PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Voncento 250 IU FVIII/600 IU VWF (5 ml rozpouštědlo) prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF (10 ml rozpouštědlo) prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Voncento 500 IU FVIII/1200 IU VWF (5 ml rozpouštědlo) prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

Voncento 1000 IU FVIII/2400 IU VWF (10 ml rozpouštědlo) prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

factor VIII coagulationis humanus
factor von Willebrand humanus

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Voncento a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Voncento používat
3. Jak se Voncento používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Voncento uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Voncento a k čemu se používá

Tento přípravek je vyrobený z lidské plazmy (tekutá část krve) a obsahuje léčivé látky, které se nazývají lidský koagulační faktor VIII (FVIII) a lidský von Willebrandův faktor (VWF).

Přípravek Voncento se používá pro všechny věkové skupiny k prevenci nebo k zastavení krvácení způsobeného nedostatkem VWF u von Willebrandovy nemoci (VWD) a nedostatkem faktoru VIII u hemofilie A. Voncento se používá pouze, když léčba s jinými léky, např. desmopresin, není samostatně účinná nebo nemůže být podána.

VWF a FVIII se podílejí na srážení krve. Nedostatek kteréhokoli faktoru znamená, že se krevní sraženina nevytváří tak rychle, jak je třeba, takže je zvýšená tendence ke krvácení. Náhrada VWF a FVIII přípravkem Voncento dočasně opravuje mechanismy srážení krve.

Protože přípravek Voncento obsahuje FVIII i VWF, je důležité vědět, který faktor více potřebujete. Pokud máte hemofilii A, Váš lékař Vám předepíše přípravek Voncento s určitým počtem jednotek FVIII. Pokud máte VWD, Váš lékař Vám předepíše přípravek Voncento s určitým počtem jednotek VWF.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Voncento používat

Nepoužívejte přípravek Voncento

- Pokud jste alergický(á) na VWF nebo FVIII nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Sledovatelnost

Důrazně se doporučuje, abyste si při každém podání přípravku Voncento zaznamenali datum podání, číslo šarže a podaný objem přípravku do Vašeho deníku léčby.

Před použitím přípravku Voncento se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Mohou se vyskytnout alergické reakce (přecitlivělost). **Pokud se objeví příznaky přecitlivělosti, okamžitě zastavte používání přípravku a kontaktujte svého lékaře.** Váš lékař Vás bude informovat o **prvotních známkách reakcí z přecitlivělosti**. Patří mezi ně kopřivka, vyrážka na kůži celého těla, pocit tísně na hrudi, sípot, pokles krevního tlaku a anafylaxe (závažná alergická reakce, která způsobuje vážné obtíže s dýcháním nebo závratě).
- Tvorba **inhibitorů** (protilátek) je známou komplikací, k níž může dojít během léčby všemi přípravky s faktorem VIII. Tyto inhibitory, zejména při vysokých hladinách, zabraňují správnému fungování léčby a vznik těchto inhibitorů bude u Vás nebo Vašeho dítěte pečlivě sledován. Jestliže u Vás nebo Vašeho dítěte nebude krvácení zvládnuto přípravkem Voncento, ihned informujte svého lékaře.
- Pokud Vám bylo oznámeno, že máte srdeční onemocnění, nebo máte riziko onemocnění srdce, informujte svého lékaře nebo lékárníka.
- Jestliže je pro podání přípravku Voncento potřeba použít zařízení pro centrální žilní přístup (CVAD), musí Váš lékař zvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s CVAD, včetně místní infekce, bakterií v krvi (bakteriemie) a vytvoření krevních sraženin v cévách (trombóza) v místě vstupu katetru.
- von Willebrandova choroba
Pokud je u Vás známé riziko vzniku krevních sraženin, musíte být sledován(a), zda se u Vás nevyskytnou prvotní známky trombózy (krevní sraženiny). Váš lékař Vám poskytne ošetření jako prevenci trombózy.

Virová bezpečnost

Při výrobě léčivých přípravků z lidské krve nebo plazmy výrobci zavádí určitá opatření, aby se zabránilo přenosu infekce na pacienty. Mezi ně patří:

- pečlivý výběr dárců krve a plazmy s cílem vyloučit možné nositele infekcí,
- testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů (plazma smíšená od několika dárců) na přítomnost virů/infekcí,
- zavedení takových výrobních kroků do procesu zpracování krve nebo plazmy, které dokáží viry zneškodnit nebo odstranit.

I přes tato všechna opatření není možné úplně vyloučit možnost přenosu infekčních agens, pokud podávané přípravky pocházejí z lidské krve nebo plazmy. Toto platí i pro neznámé nebo nové viry a jiné typy infekcí.

Provedená opatření se považují za účinná pro takzvané „obalené viry“, jako je například virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV, virus AIDS), viry hepatitidy B a hepatitidy C (které způsobují zánět jater) a pro „neobalený“ virus hepatitidy A (který též způsobuje zánět jater).

Provedená opatření mohou mít jen omezenou účinnost pro neobalené viry, jako je parvovirus B19.

Infekce způsobená parvovirem B19 může být nebezpečná

- pro těhotné ženy (je zde riziko přenosu infekce na plod) a
- pro jedince, kteří mají oslabený imunitní systém nebo trpí zvýšenou tvorbou červených krvinek následkem některého druhu anemie (např. srpkovitá anemie nebo hemolytická anemie).

Váš lékař Vám může doporučit, abyste zvážil(a) možnost očkování proti hepatitidě A a B, pokud dostáváte pravidelně/opakovaně léky vyrobené z lidské plazmy, jako je přípravek Voncento.

Děti a dospívající

Uvedené upozornění a opatření platí pro děti a dospívající.

Další léčivé přípravky a Voncento

- Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Během těhotenství a v období kojení má být přípravek Voncento podáván pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Voncento nemá vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Voncento obsahuje sodík

Balení s 250 IU FVIII/600 IU VWF (5 ml rozpouštědlo) a 500 IU FVIII /1200 IU VWF (5 ml rozpouštědlo) obsahuje až 14,75 mg sodíku v jedné injekční lahvičce (hlavní složka kuchyňské soli). To odpovídá 0,74 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Balení s 500 IU FVIII/1200 IU VWF (10 ml rozpouštědlo) a 1000 IU FVIII/2400 IU VWF (10 ml rozpouštědlo) obsahuje až 29,50 mg sodíku v jedné injekční lahvičce (hlavní složka kuchyňské soli). To odpovídá 1,48 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se Voncento používá

Vaše léčba má probíhat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou poruch krevní srážlivosti.

Pokud Váš lékař usoudí, že si můžete podávat přípravek Voncento sám(a), poskytne Vám příslušné instrukce. Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávka

Množství VWF a FVIII, které potřebujete dostat, a trvání léčby závisí na:

- závažnosti Vašeho onemocnění
- místu a intenzitě krvácení
- Vašem klinickém stavu
- Vaší tělesné hmotnosti

(Viz bod „Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky“).

Pokud Vám byl přípravek Voncento předepsán k domácímu používání, Váš lékař Vám poskytne informace, jakým způsobem si podávat injekce a jaké množství přípravku použít.

Postupujte podle pokynů, které Vám dal Váš lékař.

Použití u dětí a dospívajících

Dávkování u dětí a dospívajících ve věku < 18 let je založeno na tělesné hmotnosti, a proto je obvykle založeno na stejných pokynech jako pro dospělé. V některých případech, zejména u mladších pacientů, mohou být potřebné vyšší dávky.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Voncento než jste měl(a)

V klinických studiích bylo hlášeno pět případů předávkování. S těmito hlášeními nebyly spojené žádné nežádoucí účinky.

Riziko tvorby krevních sraženin (trombózy) ale nelze vyloučit v případě závažného předávkování, a to zejména u pacientů trpících VWD.

Jestliže jste zapoměl(a) použít přípravek Voncento

- Okamžitě použijte Vaši další dávku a pokračujte v pravidelných intervalech podle pokynů svého lékaře.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradili vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Voncento

Nepřestávejte s používáním přípravku Voncento bez konzultace se svým lékařem.

Rekonstituce (rozpuštění) a podání

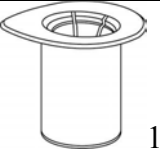
Všeobecné pokyny:

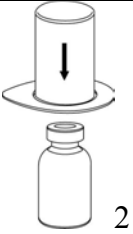




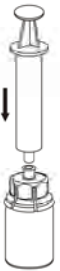
- Prášek se musí rozpustit v rozpouštědle (tekutině) a natáhnout z injekční lahvičky za aseptických podmínek.
- Přípravek Voncento nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, ředícími roztoky nebo rozpouštědly, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.
- Roztok má být čirý nebo slabě opalizující, to znamená, že může drobnými částicemi rozptylovat světlo, ale nesmí obsahovat žádné viditelné částice. Po filtraci/natažení (viz dále) se roztok před použitím vizuálně zkontroluje. Nepoužívejte viditelně zakalený roztok, nebo roztok obsahující vločky nebo částice.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky a podle pokynů Vašeho lékaře

Rekonstituce



Ohřejte neotevřené injekční lahvičky s práškem přípravku Voncento a rozpouštědlem na pokojovou teplotu. Toto můžete udělat buď ponecháním injekčních lahviček při pokojové teplotě přibližně 1 hodinu, nebo ohřátím injekčních lahviček v rukách po dobu několika minut. Injekční lahvičky NESMÍTE vystavit přímému zdroji tepla. Injekční lahvičky nesmí být ohřáté na teplotu převyšující teplotu lidského těla (37 °C).

Opatrně odstraňte ochranná víčka z injekčních lahviček, očistěte odkryté pryžové zátky tampónem napuštěným alkoholem. Před otevřením balení Mix2Vial (který obsahuje přepouštěcí adaptér s filtrem) nechte injekční lahvičky oschnout, potom postupujte podle pokynů níže.

	1. Otevřete balení Mix2Vial sloupnutím víčka. Nevytahujte Mix2Vial z blistru!
---	--

	<p>2. Postavte injekční lahvičku s rozpouštědlem na rovný a čistý povrch a pevně ji držte. Uchopte Mix2Vial společně s blistrem a zatlačte hrot konce modrého adaptéru přímo dolů přes zátku injekční lahvičky s rozpouštědlem.</p>
	<p>3. Opatrně odstraňte blistr ze soupravy Mix2Vial tak, že ho držíte za okraj a táhnete svisle nahoru. Přesvědčte se, že jste vytáhli jen blistrový obal, nikoli soupravu Mix2Vial.</p>
	<p>4. Postavte injekční lahvičku s přípravkem na rovný a pevný povrch. Otočte injekční lahvičku s rozpouštědlem a připojeným setem Mix2Vial dnem nahoru a zatlačte hrot průhledného konce adaptéru rovně dolů přes zátku injekční lahvičky s přípravkem. Rozpouštědlo automaticky přeteče do injekční lahvičky s přípravkem.</p>
	<p>5. Uchopte jednou rukou část setu Mix2Vial uchycenou na injekční lahvičce s přípravkem. Druhou rukou uchopte část setu uchycenou na injekční lahvičce s rozpouštědlem a odšroubováním proti směru hodinových ručiček rozdělte opatrně set na dvě části, aby nedošlo k nadměrnému nahromadění pěny při rozpouštění přípravku. Injekční lahvičku s rozpouštědlem a připojeným modrým adaptérem setu Mix2Vial odložte.</p>
	<p>6. Injekční lahvičku s připojeným průhledným adaptérem jemně otáčejte, dokud se přípravek úplně nerozpustí. Injekční lahvičkou netřepejte.</p>
	<p>7. Nasajte vzduch do prázdné sterilní injekční stříkačky. Injekční lahvičku s přípravkem nechejte postavenou dnem dolů a připojte na ni injekční stříkačku s nástavcem Mix2Vial Luer Lock šroubováním ve směru hodinových ručiček. Vstříkněte vzduch do injekční lahvičky s přípravkem.</p>

Natažení a podání

	8. Otočte systém dnem vzhůru a současně držte píst injekční stříkačky stlačený. Natáhněte roztok do injekční stříkačky pomalým vytahováním pístu.
	9. Po natažení roztoku do injekční stříkačky uchopte pevně válec stříkačky (píst směřuje stále dolů) a odpojte průhledný adaptér setu Mix2Vial od injekční stříkačky odšroubováním proti směru hodinových ručiček.

Použijte set na venepunkci dodávaný spolu s přípravkem, zaveďte jehlu do žíly. Nechte protékat krev zpět na konec hadičky. Připojte stříkačku se závitem na uzavřený konec venepunkční soupravy. Je doporučeno použití plastových jednorázových injekčních stříkaček, protože zabroušený skleněný povrch všech skleněných stříkaček má tendenci zadržovat roztoky tohoto typu. **Injekce nebo infuze rekonstituovaného roztoku se má podávat pomalu (rychlostí nepřesahující 6 ml za minutu) do žíly** podle pokynů získaných od Vašeho lékaře. Dávejte pozor, aby se do naplněné injekční stříkačky nedostala žádná krev.

V případě, že je zapotřebí velkého objemu přípravku Voncento, je možné spojit obsah několika injekčních lahviček přípravku Voncento pomocí komerčně dostupné infuzní sady (např. injekční pumpy pro podání léků do žíly). Nicméně v těchto případech se již rekonstituovaný roztok přípravku Voncento nesmí dále ředit.

Pozorujte se, zda se u Vás nevyskytnou jakékoli nežádoucí účinky. Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky, které mohou souviset s podáním přípravku Voncento, injekci nebo infuzi musíte přerušit (viz též bod 2).

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Voncento nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Prosím, kontaktujte okamžitě svého lékaře pokud:

- **si všimnete příznaků alergických reakcí**
V některých případech může dojít ke vzniku závažné alergické reakce (anafylaxe), která způsobuje potíže s dýcháním, závratě nebo šok. Alergické reakce mohou zahrnovat následující příznaky: otok obličeje, jazyka, úst nebo hrdla, potíže s dýcháním a polykáním, kopřivku, sípot, pálení a píchání v místě podání infuze, zimnici, návaly horka, kožní vyrážku po celém těle, bolest hlavy, pokles krevního tlaku, nepokoj, zrychlený srdeční tep, tíseň na hrudi (včetně bolesti na hrudi a pocitu tlaku na hrudi), bolest zad, únavu (letargii), pocit na zvracení, zvracení, brnění.
- **si všimnete, že lék přestane správně působit (krváčení se nezastaví).**

U dětí, které nebyly dříve léčeny přípravky s faktorem VIII, se mohou protilátky inhibitorů (viz bod 2) tvořit velmi často (více než 1 z 10 pacientů); avšak riziko u pacientů, kteří byli dříve léčeni faktorem VIII (více než 150 dní léčby), je méně časté (méně než 1 ze 100 pacientů). Pokud k tomu dojde, mohou Vaše léky nebo léky Vašeho dítěte přestat správně fungovat a může se u Vás nebo Vašeho dítěte objevit přetrvávající krvácení.

Může se u Vás vytvořit inhibitor (neutralizující protilátka) na VWF, v takovém případě již VWF nebude působit správně.

- **si všimnete jakýchkoli příznaků poruchy průtoku krve v končetinách (např. studené a bledé končetiny) nebo životně důležitých orgánech (např. silná bolest na hrudi)**
Existuje riziko vzniku krevních sraženin (trombóza), zejména u pacientů se známými rizikovými faktory (viz také bod 2).

Následující nežádoucí účinek byl pozorován *velmi často* (může postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- Bolest hlavy

Následující nežádoucí účinek byl pozorován *často* (může postihnout až 1 z 10 pacientů):

- Zvýšení tělesné teploty

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány *méně často* (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- Poruchy chuti (dysgeuzie)
- Abnormální výsledky jaterních testů

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

U dětí a dospívajících se očekávají stejné nežádoucí účinky jako u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Voncento uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Chraňte před mrazem.
- Přípravek Voncento neobsahuje konzervační látky, proto se má připravený léčivý přípravek použít okamžitě.
- Pokud připravený roztok není okamžitě podán, doba uchovávání a podmínky před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Voncento obsahuje

Léčivou látkou je:

factor VIII coagulationis humanus 250 IU (lidský koagulační faktor VIII (FVIII)) a factor von Willebrand humanus 600 IU (lidský von Willebrandův faktor (VWF)) v injekční lahvičce; po rekonstituci 5 ml vody pro injekci obsahuje přibližně 50 IU/ml FVIII a 120 IU/ml VWF.

factor VIII coagulationis humanus 500 IU (lidský koagulační faktor VIII (FVIII)) a factor von Willebrand humanus 1200 IU (lidský von Willebrandův faktor (VWF)) v injekční lahvičce; po rekonstituci 10 ml vody pro injekci obsahuje přibližně 50 IU/ml FVIII a 120 IU/ml VWF.

factor VIII coagulationis humanus 500 IU (lidský koagulační faktor VIII (FVIII)) a factor von Willebrand humanus 1200 IU (lidský von Willebrandův faktor (VWF)) v injekční lahvičce; po rekonstituci 5 ml vody pro injekci obsahuje přibližně 100 IU/ml FVIII a 240 IU/ml VWF.

factor VIII coagulationis humanus 1000 IU (lidský koagulační faktor VIII (FVIII)) a factor von Willebrand humanus 2400 IU (lidský von Willebrandův faktor (VWF)) v injekční lahvičce; po rekonstituci 10 ml vody pro injekci obsahuje přibližně 100 IU/ml FVIII a 240 IU/ml VWF.

Další informace viz bod „*Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky*“.

Pomocnými látkami jsou:

chlorid vápenatý, lidský albumin, chlorid sodný, natrium-citrát, sacharóza, trometamol.

Viz bod 2 „Voncento obsahuje sodík“.

Rozpouštědlo: Voda pro injekci

Jak Voncento vypadá a co obsahuje toto balení

Voncento je dodáván jako bílý prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok.

Připravený roztok má být čirý až slabě opalizující, to znamená, že může drobnými částicemi rozptylovat světlo, avšak nesmí obsahovat žádné viditelné částice.

Injekční lahvička s přípravkem a injekční lahvička s rozpouštědlem se skládá ze skleněné lahvičky s pryžovou zátkou, plastového disku a hliníkového víčka.

Obsah balení

Jedno balení s 250 IU/ 600 IU nebo 500 IU/1200 IU obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem

1 injekční lahvičku s 5 ml vody pro injekci

1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna aplikační souprava (vnitřní krabička) obsahuje:

1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

Jedno balení s 500 IU/1200 IU nebo 1000 IU/2400 IU obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem

1 injekční lahvičku s 10 ml vody pro injekci

1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna aplikační souprava (vnitřní krabička) obsahuje:

1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

35041 Marburg

Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Tel: +46 8 544 966 70

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Deutschland

CSL Behring GmbH

Tel: +49 69 30584437

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 2463

España

CSL Behring S.A.

Tel: +34 933 67 1870

Polska

CSL Behring sp. z o.o.

Tel: +48 213 22 65

France

CSL Behring S.A.

Portugal

CSL Behring Lda

Tél: + 33 –(0)-1 53 58 54 00

Tel: +351 21 782 62 30

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 (1) 631-1833

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 0171

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Slovenija

NEOX s.r.o. – podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

United Kingdom (Northern Ireland)

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Dávkování

von Willebrandova choroba:

Je důležité vypočítat dávku na základě specifikovaného počtu IU VWF: RCo.
Všeobecně 1 IU/kg VWF:RCo obvykle zvýší hladinu VWF:RCo v oběhu o 0,02 IU/ml (2 %).

Je třeba dosáhnout hladiny VWF:RCo > 0,6 IU/ml (60 %) a hladiny FVIII:C > 0,4 IU/ml (40 %).

Požadovaná léčba

K dosažení hemostázy se obvykle doporučuje 40 - 80 IU/kg VWF (VWF:RCo), což odpovídá 20 - 40 IU FVIII:C/kg tělesné hmotnosti (BW).

Úvodní dávka 80 IU/kg VWF:RCo může být potřebná zejména u pacientů s VWD typu 3, kde k udržení adekvátních hladin mohou být nutné vyšší dávky než v případě jiných typů VWD.

Prevence krvácení během chirurgického zákroku:

K prevenci masivního krvácení během nebo po chirurgickém zákroku se má přípravek začít podávat 1 – 2 hodiny před chirurgickým zákrokem.

Příslušná dávka se má podávat opakovaně každých 12 – 24 hodin. Dávka a trvání léčby závisí na klinickém stavu pacienta, na typu a závažnosti krvácení a na hladinách VWF:RCo a FVIII:C.

Při používání přípravku s VWF obsahujícího FVIII by si měl být ošetřující lékař vědomý, že pokračování v léčbě může zapříčinit nadměrný vzestup hladin FVIII:C. Po 24 – 48 hodinách léčby se má zvážit snížení dávek a/nebo prodloužení intervalu mezi dávkami nebo použití přípravku VWF obsahujícího nízkou hladinu FVIII, aby se zabránilo nadměrnému vzestupu hladiny FVIII:C.

Profylaktická léčba

Při dlouhodobé profylaxi u pacientů s VWD má být zvažována dávka 25-40 IU VWF:RCo/kg tělesné hmotnosti při frekvenci 1-3 krát týdně. U pacientů s gastrointestinálním krvácením nebo menoragii mohou být nezbytné kratší intervaly nebo vyšší dávky. Dávka a trvání léčby bude záviset na klinickém stavu pacienta, jakož i plazmatických hladinách VWF:RCo a FVIII:C.

Pediatrická populace s VWD

Léčba krvácení

U pediatrických pacientů se obvykle doporučuje pro léčbu krvácení 40 až 80 IU/kg von Willebrandova faktoru (VWF:RCo), odpovídající 20 až 40 IU FVIII:C/kg tělesné hmotnosti (BW).

Profylaktická léčba

Pacienti ve věku 12 až 18 roků: Dávkování je založeno na stejných pokynech jako pro dospělé. Pacienti ve věku <12 let: Na základě výsledků z klinické studie s pediatrickými pacienty do 12 let, ve které bylo prokázáno, že mají nižší expozici VWF, má být uvažováno profylaktické rozmezí dávek 40 - 80 IU VWF:RCo/kg tělesné hmotnosti 1 až 3x týdně.

Dávka a trvání léčby bude záviset na klinickém stavu pacienta, jakož i plazmatických hladinách VWF:RCo a FVIII:C.

Hemofilie A

Je důležité vypočítat dávku na základě specifikovaného počtu IU FVIII:C.

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti deficitu faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet podávaných jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units – IU), které jsou stanovené oproti současnému standardu WHO pro léčivé přípravky obsahující koncentrát faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (vzhledem k normální lidské plazmě) nebo přednostně v mezinárodních jednotkách (vzhledem k mezinárodnímu standardu pro faktor VIII v plazmě).

1 IU aktivity faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII v 1 ml normální lidské plazmy.

Požadovaná léčba

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirického předpokladu, že podání 1 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti zvýší plazmatickou aktivitu faktoru VIII v plazmě o přibližně 2 % normální aktivity (*in vivo* recovery 2 IU/dl). Požadovaná dávka se stanoví podle následujícího vzorce:

Požadovaný počet jednotek = tělesná hmotnost [kg] x požadovaný vzestup faktoru VIII [% nebo IU/dl] x 0,5

Množství, které se má podat a frekvence podávání mají vždy směřovat ke klinické účinnosti v individuálních případech.

V případech následujících hemoragických příhod nemá aktivita faktoru VIII během daného období klesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka může posloužit jako návod pro stanovení dávky v případech krvácení a při chirurgických výkonech:

Stupeň krvácení/typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávkování (hodiny)/délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalstva nebo do ústní dutiny	20 – 40	Infuzi opakovat každých 12 – 24 hodin po dobu nejméně jednoho dne, dokud se krvácení nezastaví, což se projeví ústupem bolesti nebo zahojením.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalstva nebo hematom	30 – 60	Infuzi opakovat každých 12 – 24 hodin po dobu 3 – 4 dní nebo déle, dokud bolest a akutní potíže neustoupí.
Život ohrožující krvácení	60 - 100	Infuzi opakovat každých 8 – 24 hodin, dokud nepomine ohrožení života.
Chirurgické výkony		
Menší chirurgický výkon včetně extrakce zubů	30 – 60	Infuzi opakovat každých 24 hodin po dobu nejméně jednoho dne až do zahojení.
Velké chirurgické výkony	80 - 100 (před a po operaci)	Infuzi opakovat každých 8 - 24 hodin, dokud nedojde k uspokojivému zahojení rány, potom pokračovat v léčbě nejméně dalších 7 dní a udržovat aktivitu faktoru VIII mezi 30 % - 60 % (IU/dl).

Monitorování léčby

Během léčby se doporučuje náležitá kontrola hladin faktoru VIII kvůli stanovení dávky, která má být podávána, a frekvence opakovaných infuzí. Jednotliví pacienti se mohou lišit ve své odpovědi na faktor VIII, což demonstruje různé poločasy a recovery. Dávka vycházející z tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou. V případě velkých chirurgických zákroků je nevyhnutelný přesný monitoring substituční terapie prostřednictvím koagulační analýzy (aktivity plazmatického faktoru VIII).

Profylaktická léčba

V případě dlouhodobé profylaxe u pacientů s těžkou formou hemofilie A se obvykle doporučuje dávka 20 až 40 IU faktoru VIII na kilogram tělesné hmotnosti v intervalech 2 až 3 dní. V některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutný kratší interval mezi dávkami nebo vyšší dávky.

Pediatrická populace s hemofilií A

Dávkování u dětí a dospívajících ve věku < 18 let s hemofilií A je založeno na tělesné hmotnosti, a proto pro něj platí stejná doporučení jako u dospělých. V některých případech je nezbytný kratší interval dávek nebo vyšší dávky. Frekvence podávání má být v každém jednotlivém případě vždy zaměřená na klinickou účinnost.

Starší pacienti

U starších pacientů není potřebná žádná úprava dávky.