

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Voncento 250 IE FVIII / 600 IE VWF (5 ml solvens) pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (10 ml solvens) pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (5 ml solvens) pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF (10 ml solvens) pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Voncento 250 IE FVIII / 600 IE VWF pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas pulver indeholder nominelt:

- 250 IE* human koagulationsfaktor VIII** (FVIII).
- 600 IE*** human von Willebrand-faktor** (VWF).

Efter rekonstitution med 5 ml solvens indeholder opløsningen 50 IE/ml FVIII og 120 IE/ml VWF.

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF pulver og solvens til injektions-/ infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas pulver indeholder nominelt:

- 500 IE* human koagulationsfaktor VIII** (FVIII).
- 1200 IE*** human von Willebrand-faktor** (VWF).

Efter rekonstitution med 10 ml solvens indeholder opløsningen 50 IE/ml FVIII og 120 IE/ml VWF.

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF pulver og solvens til injektions-/ infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas pulver indeholder nominelt:

- 500 IE* human koagulationsfaktor VIII** (FVIII).
- 1200 IE*** human von Willebrand-faktor** (VWF).

Efter rekonstitution med 5 ml solvens indeholder opløsningen 100 IE/ml FVIII og 240 IE/ml VWF.

Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF pulver og solvens til injektions-/ infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas pulver indeholder nominelt:

- 1000 IE* human koagulationsfaktor VIII** (FVIII).
- 2400 IE*** human von Willebrand-faktor** (VWF).

Efter rekonstitution med 10 ml solvens indeholder opløsningen 100 IE/ml FVIII og 240 IE/ml VWF.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Voncento indeholder ca. 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

* FVIII-aktiviteten (IE) bestemmes ved hjælp af den Europæiske Farmakopés kromogene assay. Før tilsætning af stabilisator er Voncentos specifikke FVIII-aktivitet ca. 70 IE FVIII/mg protein.

** fremstillet af plasma fra humane donorer

***VWF-aktivitet bestemmes ved hjælp af WHO-standarden for VWF. Før tilsætning af stabilisator er Voncentos specifikke VWF-aktivitet ca. 100 IE VWF/mg protein.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Hvidt pulver og klar, farveløs solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voncento kan bruges i alle aldersgrupper.

Von Willebrands sygdom (VWD)

Profylakse og behandling af blødning (inklusive kirurgisk blødning) hos patienter med von Willebrands sygdom, hvor behandling med desmopressin (DDAVP) alene er utilstrækkelig eller kontraindiceret.

Hæmofili A (medfødt FVIII-mangel)

Profylakse og behandling af blødning hos patienter med hæmofili A.

4.2 Dosering og administration

Behandling af von Willebrands sygdom og hæmofili A bør overvåges af en læge med erfaring i hæmostaseforstyrrelser.

Beslutningen om, at patienter med von Willebrands sygdom eller hæmofili A kan anvende præparatet som hjemmebehandling, træffes af den behandlende læge, som skal sikre den fornødne oplæring, og at behandlingen evalueres med mellemrum.

Forholdet mellem FVIII:C og VWF:RCo i et hætteglas er ca. 1:2,4.

Monitorering af behandling

Det anbefales at måle faktor VIII-niveauet under behandlingen med henblik på justering af dosis og interval mellem infusionerne. Enkelte patienter kan udvise afvigende resultater for faktor VIII, idet de udviser forskellige halveringstider og *recoveries*. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter. Særlig ved større kirurgiske indgreb er præcis monitorering af substitutionsterapien vha. koagulationsanalyse (faktor VIII-aktivitet i plasma) uundværlig.

Dosering

Von Willebrands sygdom

Det er vigtigt at beregne dosis ved hjælp af det specificerede antal IE i VWF:RCo.

Generelt øger VWF:RCo 1 IE/kg koncentrationen af VWF:RCo i kredsløbet med 0,02 IE/ml (2 %).

Der bør opnås koncentrationer af VWF:RCo på > 0,6 IE/ml (60 %) og af FVIII:C på > 0,4 IE/ml (40 %).

P.n.-behandling

For at opnå hæmostase anbefales normalt 40 - 80 IE/kg legemsvægt af VWF (VWF:RCo) svarende til 20 - 40 IE FVIII:C/kg legemsvægt.

En initialdosis VWF:RCo på 80 kg/IE kan være nødvendig, specielt hos patienter med von Willebrands sygdom type 3. Disse patienter kan have behov for højere doser end patienter med andre typer af von Willebrands sygdom for at opretholde et tilstrækkeligt niveau.

Profylakse af kirurgisk blødning

For at hindre omfattende blødninger under eller efter et kirurgisk indgreb bør administrationen indledes 1 - 2 timer før indgrebet.

Infusionen gentages med en passende dosis hver 12.-24. time. Dosis og behandlingsvarighed afhænger af patientens kliniske tilstand, blødningens art og sværhedsgrad samt niveauet af såvel VWF:RCo som FVIII:C.

Ved anvendelse af et VWF-præparat, som indeholder FVIII, skal den behandlende læge være opmærksom på, at langtidsbehandling kan give en for stor øgning af FVIII:C. Efter 24-48 timers behandling og for at undgå en voldsom stigning i FVIII:C bør det overvejes at reducere dosis og/eller forlænge intervallet mellem doserne eller anvende et VWF-præparat med lavt indhold af FVIII (se pkt. 5.2).

Profylakse

Til langtidsprofylakse hos patienter med VWD bør det overvejes at give en dosis på 25-40 IE VWF:RCo/kg legemsvægt 1-3 gange om ugen. Hos patienter med gastrointestinal blødning eller menoragi kan kortere dosisintervaller eller højere doser være nødvendige. Dosis og behandlingsvarighed afhænger af patientens kliniske status samt plasmakoncentrationen af VWF:RCo og FVIII:C.

Pædiatrisk population med VWD

Behandling af blødninger

Sædvanligvis anbefales det at behandle blødninger hos pædiatriske patienter med von Willebrandfaktor (VWF:RCo) med en dosis på 40-80 IE/kg, hvilket svarer til 20-40 IE FVIII:C/kg legemsvægt.

Profylakse

Patienter i alderen 12-18 år: Dosering baseres på de samme retningslinjer som hos voksne.

Patienter <12 år: Ifølge resultaterne fra et klinisk studie, der påviste, at pædiatriske patienter under 12 år har lavere eksponering for VWF, bør det overvejes at give en profylaktisk dosis i området 40-80 IE VWF:RCo/kg legemsvægt 1-3 gange om ugen (se pkt. 5.2).

Dosis og behandlingsvarighed afhænger af patientens kliniske status samt plasmakoncentrationen af VWF:RCo og FVIII:C.

Hæmofili A

Det er vigtigt at beregne dosis ved hjælp af det specificerede antal IE af FVIII:C.

Dosis og varighed af substitutionsterapien afhænger af sværhedsgraden af faktor VIII-mangel, blødningens lokalisering og omfang samt patientens kliniske tilstand.

Det antal faktor VIII-enheder, som administreres, angives i internationale enheder (IE), som svarer til den gældende WHO koncentrat standard for faktor VIII-præparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma angives enten som procent (i forhold til normalt humant plasma) eller, hvilket er at foretrække, i internationale enheder (i forhold til international standard for faktor VIII i plasma).

1 IE faktor VIII-aktivitet svarer til mængden af faktor VIII i 1 ml normalt humant plasma.

P.n.-behandling

Beregningen af den rette dosis faktor VIII baseres på det empiriske fund, at 1 International Enhed (IE) faktor VIII pr. kg legemsvægt øger faktor VIII-aktiviteten i plasma med ca. 2 % (in vivo-recovery 2 IE/dl) i forhold til den normale aktivitet. Den rette dosis beregnes ud fra følgende formel:

Antal enheder = legemsvægt [kg] x ønsket faktor VIII-stigning [% eller IE/dl] x 0,5.

Den mængde, som skal administreres, og administrationshyppigheden bør tilpasses den kliniske virkning i hvert enkelt tilfælde.

Såfremt de nedenfor anførte blødningsepisoder indtræffer, bør faktor VIII-aktiviteten ikke falde til under det angivne plasmaniveau af FVIII-aktivitet (i % af normalværdien eller IE/dl) i den pågældende periode. Tabellen nedenfor kan anvendes som vejledning til beregning af dosis ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Blødningsgrad/Type kirurgisk indgreb	Terapeutisk nødvendigt faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Interval mellem doser (timer) / Behandlingsvarighed (dage)
Hæmoragi		
Tidlig hæmartrose, muskel- eller oral blødning	20-40	Gentages hver 12.-24. time i mindst 1 døgn, indtil det skønnes, at blødningen er ophørt bedømt ud fra smerter eller heling.
Mere omfattende hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom	30-60	Infusionen gentages hver 12.-24. time i 3-4 dage eller længere, indtil ophør af smerter og akut indskrænkning i bevægelighed.
Livstruende blødning	60-100	Infusionen gentages hver 8.-24. time, indtil faren er overstået.
Kirurgi		
Mindre kirurgiske indgreb inklusive tandudtrækning	30-60	Infusionen gentages hver 24. time i mindst 1 døgn, indtil der opnås heling.
Større kirurgiske indgreb	80-100 (præ- og postoperativt)	Infusionen gentages hver 8.-24. time, indtil der indtræder tilstrækkelig sårheling, og derefter behandles i mindst 7 dage til for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (IE/dl)

Profylakse

Til langtidsprofylakse hos patienter med svær hæmofili A er den sædvanlige dosis 20-40 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt med 2-3 døgn interval. Kortere dosisintervaller eller højere doser kan være nødvendige i nogle tilfælde, især hos yngre patienter.

Pædiatrisk population med hæmofili A

Hos børn og unge i alderen < 18 år med hæmofili A baseres doseringen på legemsvægt, og den følger derfor generelt de samme retningslinjer som hos voksne. Kortere dosisintervaller eller højere doser kan være nødvendige i nogle tilfælde. Administrationshyppigheden skal altid tilpasses den kliniske virkning hos den enkelte patient.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.2.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Den rekonstituerede opløsning skal gives som langsom intravenøs injektion/infusion med en hastighed, som er behagelig for patienten.

Injektions-/infusionshastigheden må ikke overstige 6 ml/minut. Patienten skal holdes under observation for eventuelle umiddelbare reaktioner. Hvis der opstår en reaktion, som kan være relateret til administration af Voncento, skal injektionshastigheden nedsættes eller administrationen afbrydes afhængigt af patientens kliniske tilstand (se også pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Det må absolut anbefales at notere produktnavn og batchnummer, hver gang Voncento administreres til en patient, så koblingen mellem patienten og lægemidlets batch bevares.

Overfølsomhed

Der kan forekomme allergiske overfølsomhedsreaktioner. Patienterne skal instrueres om omgående at afbryde behandlingen og kontakte lægen, hvis disse symptomer skulle forekomme. Patienterne skal informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner såsom nældefeber, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. Shock skal behandles i henhold til gældende retningslinjer.

Virussikkerhed

Standardforholdsregler til at forhindre, at infektioner overføres fra lægemidler, tilberedt ud fra humant blod eller plasma, omfatter selektion af donorer, screening af de enkelte donationer og plasmapools for specifikke infektionsmarkører samt indførelse af effektive trin til inaktivering/ eliminerings af virus under fremstillingsprocessen. Trods dette kan risikoen for overførsel af smitstoffer ikke fuldstændig udelukkes ved administration af lægemidler, der er fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også ukendte eller nytilkomne vira samt andre patogener.

Forholdsreglerne anses for effektive mod kappebærende vira såsom human immundefektvirus (hiv), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV) og for det uindkapslede hepatitis A-virus (HAV).

Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi mod uindkapslede vira såsom parvovirus B19.

Parvovirus B19-infektioner kan være alvorlige for gravide kvinder (føtal infektion) og for personer med immundefekt eller med forhøjet produktion af røde blodlegemer (f.eks. hæmolytisk anæmi).

Passende vaccination (hepatitis A og B) anbefales til patienter, der regelmæssigt/gentagne gange får humane plasmabaserede lægemidler med FVIII/VWF.

Von Willebrands sygdom

Der foreligger en risiko for dannelse af tromboser, især hos patienter med kendte kliniske eller laboratoriemæssige risikofaktorer. Patienter i risikogruppen bør derfor monitoreres for tidlige tegn på trombose. Profylakse af venøs tromboemboli bør iværksættes i henhold til gældende rekommandationer.

Ved anvendelse af et VWF-præparat, som indeholder FVIII, skal den behandlende læge være opmærksom på, at langtidsbehandling kan give en for stor øgning af FVIII:C. Plasmakoncentrationen af FVIII:C bør derfor følges hos patienter, som får VWF-præparater, der indeholder FVIII, for at undgå alt for høje plasmakoncentrationer i længere tid, da dette kan øge risikoen for trombose. Antitrombotiske forholdsregler bør overvejes (se også pkt. 5.2).

Patienter med von Willebrands sygdom, specielt type 3, kan udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) over for VWF. Hvis de forventede koncentrationer af VWF:RCo i plasma ikke opnås, eller hvis blødningen ikke kan kontrolleres med passende doser, skal der udføres en analyse for at fastslå, om der er udviklet VWF-inhibitorer. Hos patienter med høje niveauer af inhibitorer er VWF-behandlingen muligvis ikke effektiv og kan desuden føre til anafylaktoide reaktioner, og andre behandlingsformer må overvejes.

Hæmofili A

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 50 eksponeringsdage, selvom risikoen er ualmindelig, findes den hele livet igennem.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsterapi med FVIII øge den kardiovaskulære risiko.

Kateterrelatede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK), skal der tages hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose på kateterstedet.

Natriumindhold

Styrker på 250 IE FVIII /600 IE VWF (5 ml solvens) og 500 IE FVIII /1200 IE VWF (5 ml solvens): indeholder op til 14,75 mg (0,64 mmol) natrium pr. Hætteglas, svarende til 0,74 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Styrker på 500 IE FVIII /1200 IE VWF (10 ml solvens) og 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF (10 ml solvens):

indeholder op til 29,50 mg (1,28 mmol) natrium pr. hætteglas, svarende til 1,48 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder både for voksne, unge og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført studier af interaktion mellem VWF og FVIII og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke udført reproduktionsstudier hos dyr med Voncento.

Von Willebrands sygdom

Der er ingen erfaring med behandling af gravide kvinder eller kvinder, der ammer. Voncento bør kun administreres til gravide eller ammende kvinder med VWF-mangel, hvis det er absolut nødvendigt, idet der tages højde for, at en fødsel indebærer en øget risiko for blødningsepisoder hos disse patienter.

Hæmofili A

På grund af sjælden forekomst af hæmofili A hos kvinder foreligger der ingen data fra behandling under graviditet og amning.

Derfor bør Voncento kun anvendes under graviditet og amning, hvis det er absolut nødvendigt.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Voncento påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Under behandling med Voncento kan der opstå følgende bivirkninger: Overfølsomhed eller allergiske reaktioner, tromboemboliske hændelser, pyreksi, hovedpine, dysgeusi og anormale værdier i leverfunktionsprøver. Endvidere kan patienterne udvikle inhibitorer over for FVIII og VWF.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabellen nedenfor er opstillet efter MedDRAs systemorganklasser.

Hyppighed evalueres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning*	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs)** Meget almindelig (PUPs)**
	Inhibering af faktor VWF	Ikke kendt***
Immunsystemet	Overfølsomhed (inklusive takykardi, brystmerter, ubehag i brystet og rygmerter)	Almindelig
Nervesystemet	Dysgeusi	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Tromboemboliske hændelser	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Almindelig
	Hovedpine	Meget almindelig
Undersøgelser	Anormale leverfunktionsprøver	Ikke almindelig

*Det blev vurderet, at den uønskede hændelse var relateret til administrationen af Voncento.

** Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.

*** Observeret i forbindelse med overvågning efter markedsførelsen, ikke observeret under kliniske forsøg.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed (allergiske reaktioner)

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden/svien ved injektionsstedet, kuldegysninger, flushing, generaliseret urticaria, hovedpine, nældefeber, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet (inklusive brystmerter og ubehag i brystet), rygmerter, snurren/prikken, opkastning, hvæsende vejrtrækning). Alle disse reaktioner er blevet observeret og kan i nogle tilfælde udvikle sig til svær anafylaksi (herunder shock).

FVIII-inhibitorer

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med Voncento. Hvis disse inhibitorer opstår, kan tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

VWF-inhibitorer

Patienter med von Willebrands sygdom, specielt type 3, kan udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitorer) over for VWF. Såfremt sådanne inhibitorer forekommer, vil tilstanden manifestere sig som et utilstrækkeligt klinisk respons. Antistofferne kan udfældes og kan vise sig samtidig med anafylaktiske reaktioner, hvorfor patienter med tilfælde af anafylaktiske reaktioner bør undersøges for forekomst af inhibitorer. I alle sådanne tilfælde anbefales det at kontakte et specialcenter for hæmofili.

Tromboemboliske hændelser

Hos patienter med von Willebrands sygdom er der risiko for, at der opstår tromboemboliske hændelser - specielt hos patienter med kendte kliniske eller laboriemæssige risikofaktorer. Hos patienter, som får VWF-præparater med FVIII, kan alt for høje plasmakoncentrationer af FVIII:C i længere perioder øge risikoen for tromboemboliske hændelser (se også pkt. 4.4).

Vedrørende sikkerhed i forbindelse med smitstoffer, se pkt. 4.4.

Pædiatrisk population

Hos børn forventes bivirkningers hyppighed, art og sværhedsgrad at være som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er indberettet fem tilfælde af overdosering fra kliniske studier. Der var ikke tilknyttet bivirkninger til disse indberetninger.

Risikoen for tromboemboliske hændelser kan dog ikke udelukkes ved en ekstremt høj overdosis, specielt ikke hos patienter med von Willebrands sygdom.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: hæmostatika: blodkoagulationsfaktorer, von Willebrand-faktor og koagulationsfaktor VIII i kombination.

ATC-kode: B 02 BD 06

Von Willebrands sygdom

Eksogent administreret humant plasmabaseret VWF opfører sig på samme måde som endogen VWF.

Administration af VWF gør det muligt at korrigere for hæmostatiske afvigelser hos patienter, der lider af VWF-mangel (von Willebrands sygdom) på to måder:

- VWF genetablerer trombocytadhæsion til det vaskulære subendotel på stedet for karlæsion (idet faktoren binder både til det vaskulære subendotel og til trombocytmembranen) og giver primær hæmostase, hvilket viser sig som nedsat blødningstid. Denne virkning indtræffer umiddelbart og skyldes i væsentlig grad proteinets polymeriseringsgrad.
- VWF forhæler korrektion af den associerede FVIII-mangel. Ved intravenøs administration bindes VWF til endogen FVIII (som patienten danner normalt), og ved at stabilisere denne faktor undgås det, at den hurtigt nedbrydes. På grund af dette genopretter administration af ren VWF (VWF-præparat med lavt indhold af FVIII) FVIII:C-niveauet til et normalt niveau som en sekundær effekt med nogen forhaling efter den første infusion.
- Administration af et VWF-præparat, som indeholder FVIII:C, genopretter FVIII:C til et normalt niveau umiddelbart efter den første infusion.

Hæmofili A

Eksogent administreret humant plasmabaseret FVIII opfører sig på samme måde som endogen FVIII.

FVIII/VWF-komplekset består af to molekyler (FVIII og VWF) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved infusion hos en patient med hæmofili bindes FVIII til VWF i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII accelererer (som cofaktor for aktiveret faktor IX) omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X, der igen omdanner protrombin til trombin, som siden omdanner fibrinogen til fibrin, hvorved der kan dannes et koagel. Hæmofili A er en kønsbundet arvelig defekt i koagulationsmekanismen, som skyldes nedsat FVIII-aktivitet. Den fører til kraftige blødninger i led, muskler eller

indre organer enten i form af spontane blødninger eller som følge af traume på grund af ulykke eller kirurgi. Ved substitutionsterapi øges plasmakoncentrationen af FVIII, hvilket muliggør en midlertidig afhjælpning af FVIII-manglen og dermed en afhjælpning af blødningstendensen.

Det noteres at den årlige blødningsrate (ABR) ikke kan sammenlignes i forskellige kliniske studier eller mellem forskellige faktorkoncentrater.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Von Willebrands sygdom

Farmakokinetikken af Voncento blev evalueret hos patienter med von Willebrands sygdom, mens der ikke forekom blødninger.

Baseret på et farmakokinetisk studie med 12 forsøgspersoner ≥ 12 år med VWD er der observeret følgende farmakokinetiske egenskaber for VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB og FVIII:C:

parameter	VWF:RCo			VWF:Ag			VWF:CB			FVIII:C		
	N	median	interval	N	median	interval	N	median	interval	N	median	interval
Inkremental recovery (IE/ml)/(IE/kg)	12	0,017	0,012-0,021	12	0,018	0,013-0,022	12	0,022	0,015-0,025	12	0,027	0,016-0,036
Halveringstid (timer)	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 (timer*IE/ml)	12	14,46	8,56-37,99	12	33,10	22,65-64,68	12	24,32	14,83-41,14	11	27,85	13,15-66,82
MRT (timer)	8	13,25	8,59-25,45	12	24,57	15,28-33,60	12	18,74	11,61-28,57	10	36,57	15,62-85,14
C _{max} (IE/ml)	12	1,48	0,93-3,36	12	2,04	1,52-3,66	12	1,60	1,04-2,66	12	1,00	0,57-1,32
T _{max} (timer)	12	0,25	0,25-1,03	12	0,25	0,25-1,00	12	0,25	0,25-1,00	12	1,00	0,25-30,00
C _{min} (IE/ml)	12	0,02	0,00-0,03	12	0,10	0,02-0,17	12	0,05	0,02-0,09	12	0,14	0,03-0,59
Total clearance (ml/(timer*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 = arealet under kurven. C_{max} = maksimal plasmakoncentration. C_{min} = minimal plasmakoncentration. IE = international enhed. MRT = middelresidenstid. N = antal forsøgspersoner. t_{max} = tid til maksimal koncentration. V_{ss} = fordelingsvolumen ved *steady state*. VWF:Ag = von Willebrand-faktor:antigen. VWF:CB = von Willebrand-faktor:kollagenbinding. VWF:RCo = von Willebrand-faktor:ristocetin kofaktor. FVIII:C = Faktor VIII:koagulant.

Voncentos relative indhold af VWF-multimerer med høj molekylvægt er i gennemsnit 86 % sammenlignet med normalt humant plasma (NHP).

Hæmofili A

Farmakokinetikken af Voncento blev evalueret hos hæmofili A-patienter, mens der ikke forekom blødninger.

Baseret på et farmakokinetisk studie med 16 forsøgspersoner ≥ 12 år med hæmofili A blev følgende farmakokinetiske egenskaber observeret for FVIII:C:

Parameter	FVIII:C		
	N	median	interval
Inkremental recovery (IE/ml)/(IE/kg)	16	0,021	0,011-0,032
Halveringstid (timer)	16	13,74	8,78-18,51
AUC ₀₋₄₈ (timer*IE/ml)	16	13,09	7,04-21,79
MRT (timer)	16	16,62	11,29-26,31
C _{max} (IE/ml)	16	1,07	0,57-1,57
T _{max} (timer)	16	0,50	0,42-4,03

C _{min} (IE/ml)	16	0,06	0,02-0,11
Total clearance (ml/(timer*kg))	16	3,82	2,30-7,11
V _{ss} (ml/kg)	16	61,2	35,1-113,1

AUC = arealet under kurven. C_{max} = maksimal plasmakoncentration. C_{min} = minimal plasmakoncentration. IE = international enhed. MRT = middelresidenstid. N = antal forsøgspersoner. T_{max} = tid til maksimal koncentration. V_{ss} = fordelingsvolumen ved *steady state*. FVIII:C = faktor VIII:koagulant.

Pædiatrisk population

Von Willebrands sygdom

De farmakokinetiske data hos børn og unge med von Willebrands sygdom er meget lig data observeret hos den voksne population.

Farmakokinetikken efter en enkelt dosis på 80 IE VWF:RCo/kg legemsvægt blev evalueret hos pædiatriske forsøgspersoner under 12 år med svær VWD (se tabellen nedenfor). Efter en infusion opnåedes maksimal koncentration af VWF-markører (VWF:RCo, VWF:Ag og VWF:CB) og FVIII:C med det samme med en middelværdi for IR (inkrementel *recovery*) på 0,012-0,016 (IE/ml)/(IE/kg) for VWF-markører og 0,018-0,020 (IE/ml)/(IE/kg) for FVIII:C. Medianværdien for halveringstiden t_{1/2} for VWF-markører lå mellem 10,00 og 13,48 timer, mens FVIII:C havde en længere t_{1/2} på mellem 11,40 og 19,54 timer på grund af en plateau-effekt, der kan udgøre nettoeffekten af en faldende koncentration af eksogent FVIII kombineret med en stigende koncentration af endogent FVIII. De farmakokinetiske (PK) parametre fra den gentagne PK-evaluering svarede til de initiale PK-værdier. Der sås sammenlignelig eksponering og fordeling af Voncento hos <6-årige og hos 6-12-årige forsøgspersoner.

Baseline-justerede initiale PK-parametre for VWF og FVIII:C hos forsøgspersoner i alderen <6 (N=9) og 6-12 år (N=5)

parameter	VWF:RCo				VWF:Ag				VWF:CB				FVIII:C			
	N	median (interval)	N	median (interval)	N	median (interval)	N	median (interval)	N	median (interval)	N	median (interval)	N	median (interval)		
	<6 år		6-12 år		<6 år		6-12 år		<6 år		6-12 år		<6 år		6-12 år	
Inkremental recovery (IE/ml)/(IE/kg)	9	0,012 (0,009-0,017)	5	0,016 (0,009-0,017)	9	0,014 (0,007-0,016)	5	0,015 (0,014-0,022)	9	0,014 (0,009-0,017)	5	0,014 (0,010-0,016)	8	0,018 (0,012-0,048)	5	0,020 (0,008-0,026)
Halveringstid (timer)	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 (timer*IE/ml)	9	7,40 (4,26-17,71)	5	10,44 (3,11-15,85)	9	19,41 (11,71-34,55)	5	21,75 (18,72-27,77)	9	15,49 (11,10-25,30)	5	16,46 (12,84-19,63)	8	15,45 (8,25-32,36)	5	19,81 (1,47-34,82)
MRT (timer)	5	16,68 (4,36-32,74)	3	12,99 (8,48-13,03)	8	13,31 (9,03-31,68)	5	13,26 (11,06-15,72)	8	12,87 (7,17-20,96)	5	11,70 (9,19-15,22)	4	25,78 (23,87-28,42)	3	15,92 (6,63-44,40)
C _{max} (IE/ml)	9	1,06 (0,69-1,35)	5	1,30 (0,71-1,34)	9	1,66 (1,22-1,92)	5	1,79 (1,44-2,50)	9	1,44 (1,13-1,93)	5	1,28 (1,23-1,83)	8	0,71 (0,46-1,46)	5	0,57 (0,33-0,96)
T _{max} (timer)	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)
Total clearance (ml/(timer*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 = areal under kurven. C_{max} = maksimal plasmakoncentration. IE = international enhed. MRT = middelresidenstid. N = antal forsøgspersoner. T_{max} = tid til maksimal koncentration. V_{ss} = fordelingsvolumen ved *steady state*. VWF:Ag = von

Willebrand-faktor: antigen. VWF:CB = von Willebrand-faktor: kollagenbinding. VWF:RCo = von Willebrand-faktor: ristocetin kofaktor. FVIII:C = faktor VIII: koagulans

Hæmofili A

Farmakokinetikken af enkeltdoser på 50 IE FVIII/kg legemsvægt blev evalueret hos 31 pædiatriske forsøgsdeltagere under 12 år med hæmofili A (se tabellen nedenfor). Efter infusion blev de maksimale koncentrationer af FVIII:C nået med det samme med en middelværdi for IR på cirka 0,0016 (IE/ml)/(IE/kg) for FVIII:C. Medianværdien for halveringstiden $t_{1/2}$ for FVIII:C var cirka 10 timer. De farmakokinetiske parametre fra den gentagne farmakokinetiske evaluering var ensartede med dem fra den første farmakokinetiske evaluering. Eksponeringen for og fordelingen af Voncento var sammenlignelig hos forsøgsdeltagere < 6 år og forsøgsdeltagere på 6-12 år.

Baseline-justerede initiale farmakokinetiske parametre for FVIII:C hos forsøgsdeltagere < 6 år (N=15) og forsøgsdeltagere på 6-12 år (N=16)

Parameter	FVIII:C					
	<6 år			6-12 år		
	N	median	interval	N	median	interval
Inkremental recovery (IE/ml)/(IE/kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Halveringstid (timer)	15	9,62	7,75-18,20	16	10,00	8,89-12,50
AUC ₀₋₄₈ (timer*IE/ml)	15	8,23	3,96-11,04	16	9,90	6,17-17,62
MRT (timer)	15	13,51	7,95-17,38	16	13,89	12,11-17,07
C _{max} (IE/ml)	15	0,75	0,46-0,94	16	0,84	0,51-1,21
T _{max} (timer)	15	0,58	0,53-0,58	16	0,58	0,50-1,00
Total clearance (ml/(timer*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 = arealet under kurven. C_{max} = maksimal plasmakoncentration. C_{min} = minimal plasmakoncentration. IE = international enhed. MRT = middelresidenstid. N = antal forsøgspersoner. T_{max} = tid til maksimal koncentration. V_{ss} = fordelingsvolumen ved steady state. FVIII:C = faktor VIII:koagulant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Voncento indeholder FVIII og VWF som de aktive indholdsstoffer. De er udvundet af humant plasma og har sammen virkning som de endogene indholdsstoffer i plasma. Prækliniske studier med administration af gentagne doser (kronisk toksicitet, karcinogenicitet og mutagenicitet) kan ikke umiddelbart udføres i konventionelle dyremodeller pga. udvikling af antistoffer efter administration af heterologt humant protein.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver:

Calciumchlorid
Humant albumin
Natriumchlorid
Natriumcitrat
Saccharose
Trometamol

Solvens:

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler, fortyndingsmidler eller solvenser end dem, der er anført under pkt. 6.1.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Kemisk og fysisk stabilitet efter anbrud er dokumenteret i 8 timer ved stuetemperatur (under 25 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstiderne efter anbrud og betingelserne før brug.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Voncento 250 IE FVIII / 600 IE VWF pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning
Pulver (250 IE/600 IE) i et hætteglas af type I-glas med gummiprop, plastlukke og aluminiumshætte.
5 ml solvens i et hætteglas af type I-glas med gummiprop, plastlukke og aluminiumshætte.

Pakning indeholder:

1 hætteglas med pulver
1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Indre æske indeholder:

1 engangsprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF pulver og solvens til injektions-/ infusionsvæske, opløsning
Pulver (500 IE/1200 IE) i et hætteglas af type I-glas med gummiprop, plastlukke og aluminiumshætte.
10 ml solvens i et hætteglas af type I-glas med gummiprop, plastlukke og aluminiumshætte.

Pakning indeholder:

1 hætteglas med pulver
1 hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Indre æske indeholder:

1 engangsprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF pulver og solvens til injektions-/ infusionsvæske, opløsning
Pulver (500 IE/1200 IE) i et hætteglas af type I-glas med gummiprop, plastlukke og aluminiumshætte.
5 ml solvens i et hætteglas af type I-glas med gummiprop, plastlukke og aluminiumshætte.

Pakning indeholder:

1 hætteglas med pulver
1 hætteglas med
5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Indre æske indeholder:
1 engangssprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF pulver og solvens til injektions-/ infusionsvæske, opløsning
Pulver (1000 IE/2400 IE) i et hætteglas af type I-glas med gummiprop, plastlukke og aluminiumshætte.

10 ml solvens i et hætteglas af type I-glas med gummiprop, plastlukke og aluminiumshætte.

Pakning indeholder:
1 hætteglas med pulver
1 hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Indre æske indeholder:
1 engangssprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering



Generel vejledning





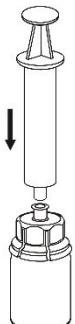
Opløsningen skal være klar eller let opaliserende. Efter filtrering/fyldning af sprøjten (se nedenfor) skal det rekonstituerede præparat kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning, før det indgives. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er grumset, eller hvis den stadig indeholder fnug eller partikler.

Rekonstitution af opløsning og fyldning af sprøjte skal ske under aseptiske forhold.


Rekonstitution

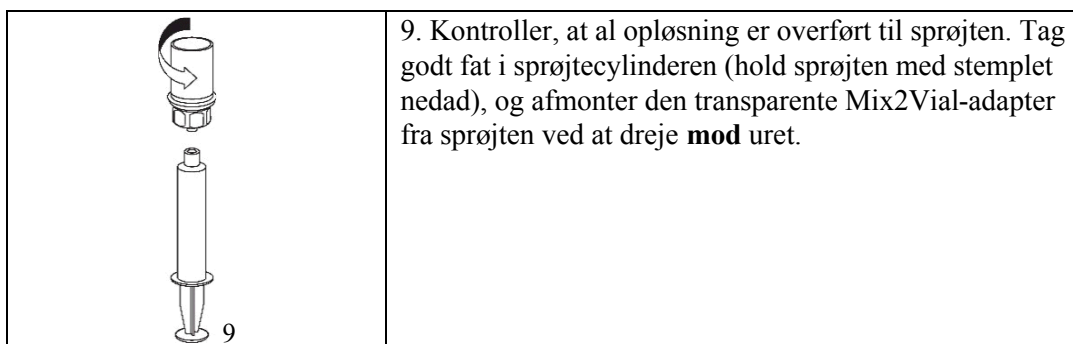
Opvarm solvenset til stuetemperatur. Fjern flip-off-plomberingen fra hætteglassene med pulver og solvens. Rengør propperne med en antiseptisk opløsning og lad dem tørre, før Mix2Vial-pakningen åbnes.

	1. Åbn Mix2Vial-pakken ved at trække låget af. Fjern ikke Mix2Vial fra blisterpakningen!
	2. Anbring hætteglasset med vand på en plan og ren overflade og hold fast i hætteglasset. Tag Mix2Vial sammen med blisterpakningen og tryk spidsen på den blå adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med vand.

 <p>3</p>	<p>3. Fjern forsigtigt blisterpakningen fra Mix2Vial-sættet ved at tage fat i kanten og trække den lodret op. Sørg for kun at fjerne emballagen - ikke selve Mix2Vial-sættet.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Stil hætteglasset med pulver på en plan og fast overflade. Vend hætteglasset med vand med Mix2Vial-sættet monteret, og tryk spidsen på den transparente adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med pulver. Vandet løber automatisk over i hætteglasset med pulver.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Tag med den ene hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med pulver er monteret, og med den anden hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med vand er monteret. Skru forsigtigt sættet fra hinanden i 2 dele ved at dreje mod uret for at begrænse dannelse af skum, når pulveret opløses. Kasser hætteglasset med vand med den blå Mix2Vial-adapterdel monteret.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Roter forsigtigt hætteglasset med pulver med den transparente adapter monteret, indtil pulveret er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Monter sprøjten på Mix2Vial-sættets luer lock-tilkobling ved at dreje med uret, mens hætteglasset med pulver stadig er stående. Sprøjt luft ind i hætteglasset med pulver.</p>

Fyldning af sprøjten og indgift

 <p>8</p>	<p>8. Hold stemplet i bund, og vend op og ned på hætteglasset (sammen med sæt og sprøjte). Træk opløsningen ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.</p>
--	---



Kun det medfølgende administrationssæt bør anvendes til injektion af Voncento, da der kan opstå behandlingssvigt som følge af adsorption af human koagulationsfaktor VIII på indersiden af visse typer udstyr til injektion/infusion.

Ved behov for administration af Voncento i større volumener er det muligt at sammenstikke flere hætteglas Voncento i et infusionsæt, der fås kommercielt (f.eks. en injektionspumpe til intravenøs administration af lægemidler). I så fald skal den allerede fortyndede opløsning af Voncento dog ikke fortyndes yderligere.

Indgiv opløsningen langsomt i en vene (se pkt. 4.2). Sørg omhyggeligt for, at der ikke kommer blod op i den fyldte sprøjte.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12 august 2013
Dato for seneste fornyelse: 26 april 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISKE AKTIVE STOFFER
OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISKE AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af de biologisk aktive stoffer

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3014 Bern
SCHWEIZ

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

Navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag 1: Produktresumé, pkt. 4.2).

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for seks måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
Karton 250 IE/600 IE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Voncento 250 IE FVIII / 600 IE VWF (5 ml solvens) pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning
human koagulationsfaktor VIII/human von Willebrands faktor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

human koagulationsfaktor VIII 250 IE
human von Willebrand-faktor 600 IE

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Andre indholdsstoffer: calciumchlorid, humant albumin, natriumchlorid, natriumcitrat, saccharose, trometamol

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver
1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet
Indre æske indeholder:
1 engangssprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/857/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Voncento 250 IE / 600 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
Hætteglas med pulver 250 IE/600 IE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Voncento 250 IE FVIII / 600 IE VWF
pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning
Til i.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

koagulationsfaktor VIII 250 IE
von Willebrand-faktor 600 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket til hætteglas med solvens 5 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
Karton 500 IE/1200 IE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (10 ml solvens) pulver og solvens til injektions-
/infusionsvæske, opløsning
human koagulationsfaktor VIII/human von Willebrands faktor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

human koagulationsfaktor VIII 500 IE
human von Willebrand-faktor 1200 IE

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Andre indholdsstoffer: calciumchlorid, humant albumin, natriumchlorid, natriumcitrat, saccharose, trometamol, se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver
1 hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet
Indre æske indeholder:
1 engangssprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/857/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Voncento 500 IE / 1200 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
Hætteglas med pulver 500 IE/1200 IE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF
pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning
Til i.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

koagulationsfaktor VIII 500 IE
von Willebrand-faktor 1200 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
Etiket til hætteglas med solvens 10 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
Karton 500 IE/1200 IE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (5 ml solvens) pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning
human koagulationsfaktor VIII/human von Willebrands faktor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

human koagulationsfaktor VIII 500 IE
human von Willebrand-faktor 1200 IE

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Andre indholdsstoffer: calciumchlorid, humant albumin, natriumchlorid, natriumcitrat, saccharose, trometamol, se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver
1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet
Indre æske indeholder:
1 engangssprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/857/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Voncento 500 IE / 1200 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
Hætteglas med pulver 500 IE/1200 IE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF
pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning
Til i.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

koagulationsfaktor VIII 500 IE
von Willebrand-faktor 1200 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket til hætteglas med solvens 5 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
Karton 1000 IE/2400 IE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF (10 ml solvens) pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning
human koagulationsfaktor VIII/human von Willebrands faktor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

human koagulationsfaktor VIII 1000 IE
human von Willebrand-faktor 2400 IE

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Andre indholdsstoffer: calciumchlorid, humant albumin, natriumchlorid, natriumcitrat, saccharose, trometamol, se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver
1 hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet
Indre æske indeholder:
1 engangssprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/857/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Voncento 1000 IE / 2400 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
Hætteglas med pulver 1000 IE/2400 IE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF
pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning
Til i.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

koagulationsfaktor VIII 1000 IE
von Willebrand-faktor 2400 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
Etiket til hætteglas med solvens 10 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Indre æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tilbehør til administration

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

-

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

-

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

-

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

-

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

-

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

-

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

-

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

-

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

-

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

-

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

-

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

-

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

- Voncento 250 IE FVIII / 600 IE VWF (5 ml solvens) pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning**
Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (10 ml solvens) pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning
Voncento 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (5 ml solvens) pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning
Voncento 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF (10 ml solvens) pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning

human koagulationsfaktor VIII,
human von Willebrands faktor

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Voncento
3. Sådan skal du bruge Voncento
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Lægemidlet er udvundet af plasma fra mennesker (blodets væskedel) og indeholder de aktive stoffer human koagulationsfaktor VIII (FVIII) og human von Willebrand-faktor (VWF).

Voncento anvendes i alle aldersgrupper til at stoppe blødninger, der skyldes mangel på VWF ved von Willebrands sygdom (VWD) og mangel på FVIII ved hæmofili A. Voncento anvendes kun, når behandling med et andet lægemiddel, desmopressin, ikke virker alene, eller det ikke kan gives.

VWF og FVIII medvirker til blodets størknen (koagulation). Mangel på en af disse faktorer betyder, at blodet ikke koagulerer så hurtigt, som det bør, og derved øges tendensen til blødninger. Ved at erstatte VWF og FVIII med Voncento rettes der midlertidigt op på mekanismen bag blodets koagulation.

Da Voncento indeholder både FVIII og VWF, er det vigtigt at vide, hvilken faktor du har mest brug for. Hvis du har hæmofili A, vil din læge ordinere Voncento til dig med et bestemt antal enheder af FVIII. Hvis du har von Willebrands sygdom, vil din læge ordinere Voncento til dig med et bestemt antal enheder af VWF.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Voncento

Brug ikke Voncento

- hvis du er allergisk over for VWF eller FVIII eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Sporbarhed

Det må absolut anbefales, at du, hver gang du får Voncento, skriver datoen for behandlingen samt det batchnummer og den mængde, som du har fået, i din behandlingsdagbog.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Voncento.

- Der kan forekomme allergiske reaktioner (overfølsomhed). **Hold straks op med at bruge lægemidlet, hvis du får symptomer på overfølsomhed, og kontakt din læge.** Din læge bør oplyse dig om de **tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner**. De omfatter nældefeber, udslæt over hele kroppen, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, blodtryksfald og anafylaksi (en alvorlig allergisk reaktion, der kan give alvorligt vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed).
- Udvikling af **inhibitorer** (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med Voncento.
- Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du har fået at vide, at du har en hjertesygdom eller risiko for hjertesygdom.
- Hvis det er nødvendigt at anlægge et centralt venekateter (CVK) til administration af Voncento, skal lægen tage hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder infektioner ved kateterstedet, bakterier i blodet (bakteriæmi) og dannelse af en blodprop (trombose) i det blodkar, hvor kateteret indlægges.
- Von Willebrands sygdom
Hvis du er i risikogruppen for at få blodpropper (tromboser), skal du kontrolleres for tidlige tegn på trombose. Din læge skal sætte dig i behandling for at forebygge trombose.

Virussikkerhed

Når lægemidler fremstilles ud fra humant blod eller plasma, tager fremstilleren visse forholdsregler for at undgå at overføre infektioner til patienterne. Det drejer sig bl.a. om følgende:

- omhyggelig udvælgelse af blod- og plasmadonorer for at sikre udelukkelse af personer, som kunne være smittebærere af infektioner
- testning af hver enkelt donation og alle plasmapools for tegn på virus eller infektioner.
- Fremstillingen omfatter også trin i behandlingen af blod eller plasma, som kan inaktivere eller fjerne virus.

Til trods for disse forholdsregler er det ikke muligt helt at udelukke, at infektioner kan blive overført ved indgift af lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma. Det gælder også ukendte eller nytilkomne virus og andre infektionstyper.

Forholdsreglerne anses for effektive mod såkaldte ”kappebærende virus” såsom human immundefekt-virus (hiv, den virus der fører til aids), hepatitis B og hepatitis C (virus der giver leverbetændelse) og for den ”uindkapslede” virus hepatitis A (der ligeledes giver leverbetændelse).

Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi mod uindkapslede virus såsom parvovirus B19.

Parvovirus B19-infektion kan være alvorlig

- for gravide kvinder (da der er risiko for infektion af det ufødte barn) og
- for personer med svækket immunsystem eller med øget produktion af røde blodlegemer på grund af visse former for anæmi (f.eks. seglcelleanæmi eller hæmolytisk anæmi).

Din læge vil måske anbefale, at du overvejer vaccination mod hepatitis A og B, hvis du regelmæssigt eller gentagne gange får lægemidler udvundet af humant plasma såsom Voncento.

Børn og unge

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder både for børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Voncento

- Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.
- Gravide kvinder og kvinder, der ammer, må kun få Voncento, hvis det er absolut nødvendigt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Voncento påvirker ikke arbejdssikkerheden eller din evne til at færdes i trafikken.

Voncento indeholder natrium

Styrker på 250 IE FVIII / 600 IE VWF (5 ml solvens) og 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (5 ml solvens) indeholder op til 14,75 mg natrium pr. hætteglas (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt). Dette svarer til 0,74 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Styrker på 500 IE FVIII / 1200 IE VWF (10 ml solvens) og 1000 IE FVIII / 2400 IE VWF (10 ml solvens) indeholder op til 29,50 mg natrium pr. hætteglas (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt). Dette svarer til 1,48 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du bruge Voncento

Behandlingen skal forestås af en læge med erfaring i behandling af blødersygdomme.

Hvis din læge mener, at du selv vil kunne indgive Voncento, vil du få vejledning i selvbehandling hos lægen. Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosis

Hvor meget VWF og FVIII du skal have samt behandlingens varighed afhænger af:

- hvor alvorlig sygdommen er
- hvor og hvor meget du bløder
- din almentilstand
- hvor meget du vejer.

(Se også afsnittet "*Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale*").

Hvis du har fået Voncento, så du selv kan bruge det derhjemme, vil din læge sørge for, at du får vist, hvordan du skal give injektionen, og hvor meget du skal have.

Følg de retningslinjer, som du får af din læge.

Brug til børn og unge

Doseringen hos børn og unger under 18 år er baseret på legemsvægten og er derfor generelt baseret på de samme vejledninger som hos voksne. I visse tilfælde, og især til yngre patienter, kan der være behov for højere doser.

Hvis du har brugt for meget Voncento

Der er indberettet fem tilfælde af overdosering fra kliniske studier. Der blev ikke beskrevet bivirkninger i disse indberetninger. Risikoen for at få blodpropper (tromboser) kan ikke udelukkes ved en ekstremt høj dosis, specielt ikke hos patienter med von Willebrands sygdom.

Hvis du har glemt at bruge Voncento

- Tag straks den næste dosis, og fortsæt dernæst med regelmæssige mellemrum som anbefalet af lægen.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du holder op med at bruge Voncento

Hold ikke op med at bruge Voncento uden først at konsultere din læge.

Tilberedning og indgift

Generel vejledning


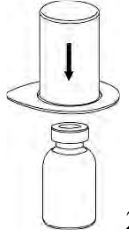
- Pulveret skal blandes (rekonstitueres) med vandet (solvens), og opløsningen skal overføres fra hætteglasset under aseptiske forhold.
- Voncento må ikke blandes med andre lægemidler, fortyndingsmidler eller solvenser end dem, der omtales i punkt 6.
- Opløsningen skal være klar eller med let opalglans, dvs. den kan funkke, når den holdes op i lyset, men må ikke indeholde tydelige partikler. Efter filtrering/fyldning af sprøjten (se nedenfor) skal opløsningens udseende gennemses før brug. Brug ikke opløsningen, hvis den er grumset eller indeholder fnug eller partikler.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer og efter lægens anvisning.





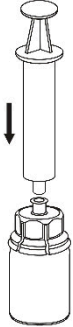
Tilberedning af opløsningen

Opvarm Voncento pulver og vand til stue- eller legemstemperatur uden at åbne hætteglassene. Dette kan gøres enten ved at lade hætteglassene stå i stuetemperatur i en times tid eller ved at holde dem i hænderne i nogle få minutter.


Udsæt ikke hætteglassene for direkte varme. Hætteglassene må ikke opvarmes til over legemstemperatur (37 °C).

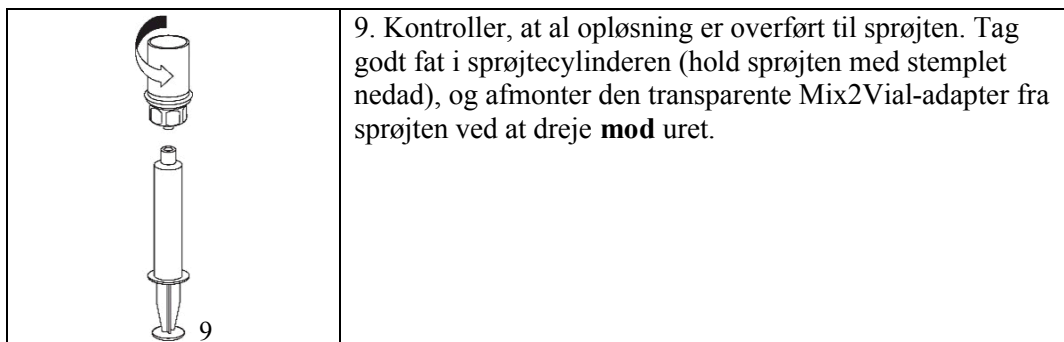
Fjern forsigtigt beskyttelseshætterne fra hætteglassene med pulver og vand, og rens de blottede gummipropper med en spritserviet. Lad hætteglassene tørre før åbning af Mix2Vial-pakningen (der indeholder overførselsæt med filter). Følg derefter vejledningen nedenfor.

	1. Åbn Mix2Vial-pakken ved at trække låget af. Fjern ikke Mix2Vial fra blisterpakningen.
	2. Anbring hætteglasset med vand på en plan og ren overflade, og hold fast i hætteglasset. Tag Mix2Vial sammen med blisterpakningen og tryk spidsen på den blå adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med vand.

 <p>3</p>	<p>3. Fjern forsigtigt blisterpakningen fra Mix2Vial-sættet ved at tage fat i kanten og trække den lodret op. Sørg for kun at fjerne emballagen - ikke selve Mix2Vial-sættet.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Stil hætteglasset med pulver på en plan og fast overflade. Vend hætteglasset med vand med Mix2Vial-sættet monteret, og tryk spidsen på den transparente adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med pulver. Vandet løber automatisk over i hætteglasset med pulver.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Tag med den ene hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med pulver er monteret, og med den anden hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med vand er monteret. Skru forsigtigt sættet fra hinanden i 2 dele ved at dreje mod uret for at begrænse dannelse af skum, når pulveret opløses. Kasser hætteglasset med vand med den blå Mix2Vial-adapterdel monteret.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Roter forsigtigt hætteglasset med pulver med den transparente adapter monteret, indtil pulveret er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Monter sprøjten på Mix2Vial-sættets luer lock-tilkobling ved at dreje med uret, mens hætteglasset med pulver stadig er stående. Sprøjt luft ind i hætteglasset med pulver.</p>

Fyldning af sprøjten og indgift

 <p>8</p>	<p>8. Hold stemplet i bund, og vend op og ned på hætteglasset (sammen med sæt og sprøjte). Træk opløsningen ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.</p>
--	---



Indfør kanylen i en vene ved hjælp af venepunktursættet, der følger med lægemidlet. Lad blodet flyde tilbage til enden af røret. Montér sprøjten på den ende af venepunktursættet, som er forsynet med gevind. Det anbefales at anvende engangssprøjter af plast til injektion af Voncento, da opløsninger af denne type er tilbøjelige til at klæbe til de slebne glasoverflader på sprøjter af glas. **Giv den rekonstituerede opløsning som langsom injektion/infusion (højest 6 ml i minuttet) i en vene.** Følg den vejledning, som du har fået af din læge. Pas på ikke at få blod op i den fyldte sprøjte.

Hvis der er behov for at indgive Voncento i større mængder, er det muligt at sammenstikke flere hætteglas Voncento i et infusionsæt, der fås kommercielt (f.eks. en injektionspumpe til intravenøs indgift af lægemidler). I så fald skal den allerede fortyndede opløsning af Voncento dog ikke fortyndes yderligere.

Vær opmærksom på, om der forekommer bivirkninger med det samme. Hvis du får bivirkninger, der kan skyldes indgift af Voncento, skal du stoppe injektionen eller infusionen (se også punkt 2).

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Voncento kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks lægen hvis:

- **du får symptomer på en allergisk reaktion**
I nogle tilfælde kan der udvikles en alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi), der kan give alvorlige vejrtrækningsproblemer, svimmelhed eller shock.
Allergiske reaktioner kan omfatte følgende symptomer: Hævelser i ansigt, tunge, mund eller svælg, besvær med at trække vejret og synkebesvær, nældefeber, hvæsende vejrtrækning, brænden/svien ved stedet, hvor infusionen blev givet, kuldegysninger, ansigtsrødme, hududslæt over hele kroppen, hovedpine, blodtryksfald, rastløshed, hurtig puls, trykken for brystet (herunder brystmerter og ubehag i brystet), rygmerter, træthed (letargi), kvalme, opkastning, prikken/snurren.
- **du opdager, at lægemidlet er holdt op med at virke korrekt (blødning stoppes ikke).** Hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler, er det meget almindeligt (flere end 1 ud af 10 patienter), at der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2), mens hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage), er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 patienter). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning.
Du kan udvikle inhibitorer (neutraliserende antistoffer) af VWF, og i så fald holder VWF op med at virke korrekt.
- **du bemærker symptomer på nedsat kredsløb i arme og ben (f.eks. hvis de bliver kolde og blege) eller de vitale organer (f.eks. alvorlige brystmerter).**
Der er en risiko for dannelse af blodpropper (tromboser), især hos patienter med kendte risikofaktorer (se også afsnit 2).

Følgende bivirkninger er *meget almindelige* (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 brugere):

- Hovedpine

Følgende bivirkninger er *almindelige* (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

- Temperaturstigninger

Følgende bivirkninger er *ikke almindelige* (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

- Ændret smagssans (dysgeusi)
- Unormale leverfunktionsprøver

Bivirkninger hos børn og unge

Bivirkninger hos børn og unge forventes at være de samme som hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Må ikke nedfryses.
- Voncento indeholder ingen konserveringsmidler, så det rekonstituerede lægemiddel skal anvendes med det samme.
- Hvis det rekonstituerede lægemiddel ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstiderne efter anbrud og betingelserne før brug.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Voncento indeholder:

Aktivt stof:

250 IE FVIII og 600 IE VWF pr. hætteglas; efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder opløsningen ca. 50 IE/ml FVIII og 120 IE/ml VWF.

500 IE FVIII og 1200 IE VWF pr. hætteglas; efter rekonstitution med 10 ml vand til injektion ca. 50 IE/ml FVIII og 120 IE/ml VWF.

500 IE FVIII og 1200 IE VWF pr. hætteglas; efter rekonstitution med 5 ml vand til injektion ca. 100 IE/ml FVIII og 240 IE/ml VWF.

1000 IE FVIII og 2400 IE VWF pr. hætteglas; efter rekonstitution med 10 ml vand til injektion ca. 100 IE/ml FVIII og 240 IE/ml VWF.

Yderligere oplysninger fremgår af afsnittet "*Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale*".

Øvrige indholdsstoffer:

Calciumchlorid, humant albumin, natriumchlorid, natriumcitrat, saccharose, trometamol.

Se punkt 2 ”Voncento indeholder natrium”.

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Voncento leveres som et hvidt pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning. Den rekonstituerede opløsning skal være klar eller med let opalglans, dvs. den kan funkke, når den holdes op i lyset, men må ikke indeholde tydelige partikler.

Indre beholdere og hætteglas til solvens indeholder glas med gummiprop, plastlukke og aluminiumshætte.

Pakninger

En pakning med 250 IE/600 IE eller 500 IE/1200IE indeholder:

- 1 hætteglas med pulver
- 1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker
- 1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

En indre æske indeholder:

- 1 engangssprøjte 10 ml
- 1 venepunktursæt
- 2 alkoholservietter
- 1 ikke-sterilt plaster

En pakning med 500 IE/1200 IE eller 1000 IE/2400 IE:

- 1 hætteglas med pulver
- 1 hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker
- 1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

En indre æske indeholder:

- 1 engangssprøjte 10 ml
- 1 venepunktursæt
- 2 alkoholservietter
- 1 ikke-sterilt plaster

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Magyarország

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

Danmark
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti
CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

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

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

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

Ireland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

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

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

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 2463

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 International Trading srl
Tel: +40 21 322 0171

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

Slovenská republika
CSL Behring 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

United Kingdom (Northern Ireland)
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254 (DE)

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale

Dosering

Von Willebrands sygdom

Det er vigtigt at beregne dosis ved hjælp af det specificerede antal IE i VWF:RCo.
Generelt øger VWF:RCo 1 IE/kg koncentrationen af VWF:RCo i kredsløbet med 0,02 IE/ml (2 %).

Der bør opnås koncentrationer af VWF:RCo på > 0,6 IE/ml (60 %) og af FVIII:C på > 0,4 IE/ml (40 %).

P.n.-behandling

For at opnå hæmostase anbefales normalt 40-80 IE/kg legemsvægt af VWF (VWF:RCo) svarende til 20-40 IE FVIII:C/kg legemsvægt.

Det kan være nødvendigt at give en initialdosis VWF:RCo på 80 kg/IE, specielt hos patienter med von Willebrands sygdom type 3. Disse patienter kan have behov for højere doser end patienter med andre typer af von Willebrands sygdom for at opretholde et tilstrækkeligt niveau.

Profylakse af kirurgisk blødning

For at hindre omfattende blødninger under eller efter et kirurgisk indgreb bør administrationen indledes 1-2 timer før indgrebet.

Infusionen gentages med en passende dosis hver 12.-24. time. Dosis og behandlingsvarighed afhænger af patientens kliniske tilstand, blødningens art og sværhedsgrad samt niveauet af såvel VWF:RCo som FVIII:C.

Ved anvendelse af et VWF-præparat, som indeholder FVIII, skal den behandlende læge være opmærksom på, at langtidsbehandling kan give en for stor øgning af FVIII:C. Efter 24-48 timers behandling og for at undgå en voldsom stigning i FVIII:C bør det overvejes at reducere dosis og/eller forlænge intervallet mellem doserne eller anvende et VWF-præparat med lavt indhold af FVIII.

Profylakse

Til langtidsprofylakse hos patienter med VWD bør det overvejes at give en dosis på 25-40 IE VWF:RCo/kg legemsvægt 1-3 gange om ugen. Hos patienter med gastrointestinal blødning eller menoragi kan kortere dosisintervaller eller højere doser. Dosis og behandlingsvarighed afhænger af patientens kliniske status samt plasmakoncentrationen af VWF:RCo og FVIII:C.

Pædiatrisk population med VWD

Behandling af blødninger

Sædvanligvis anbefales det at behandle blødninger hos pædiatriske patienter med von Willebrand-faktor (VWF:RCo) med en dosis på 40-80 IE/kg, hvilket svarer til 20-40 IE FVIII:C/kg legemsvægt .

Profylakse

Patienter i alderen 12-18 år: Dosering baseres på de samme retningslinjer som hos voksne.

Patienter <12 år: Ifølge resultaterne fra et klinisk studie, der påviste, at pædiatriske patienter under 12 år har lavere eksponering for VWF, bør det overvejes at give en profylaktisk dosis i området 40-80 IE VWF:RCo/kg legemsvægt 1-3 gange om ugen.

Dosis og behandlingsvarighed afhænger af patientens kliniske status samt plasmakoncentrationen af VWF:RCo og FVIII:C.

Hæmofili A

Det er vigtigt at beregne dosis ved hjælp af det specificerede antal IE af FVIII:C.

Dosis og varighed af substitutionsterapien afhænger af sværhedsgraden af FVIII-mangel, blødningens lokalisering og omfang samt patientens kliniske tilstand.

Det antal faktor VIII-enheder, som administreres, angives i internationale enheder (IE), som svarer til den gældende WHO koncentrat standard for faktor VIII-præparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma angives enten som procent (i forhold til normalt humant plasma) eller, hvilket er at foretrække, i internationale enheder (i forhold til international standard for FVIII i plasma).

1 IE FVIII-aktivitet svarer til mængden af faktor VIII i 1 ml normalt humant plasma.

P.n.-behandling

Beregningen af den rette dosis faktor VIII baseres på det empiriske fund, at 1 IE FVIII pr. kg legemsvægt øger faktor VIII-aktiviteten i plasma med ca. 2 % (in vivo-recovery 2 IE/dl) i forhold til den normale aktivitet. Den rette dosis beregnes ud fra følgende formel:

Antal enheder = legemsvægt [kg] x ønsket faktor VIII-stigning [% eller IE/dl] x 0,5.

Den mængde, som skal administreres, og administrationshyppigheden bør tilpasses den kliniske virkning i hvert enkelt tilfælde.

Såfremt de nedenfor anførte blødningsepisoder indtræffer, bør faktor VIII-aktiviteten ikke falde til under det angivne plasmaniveau af FVIII-aktivitet (i % af normalværdien eller IE/dl) i den pågældende periode. Tabellen nedenfor kan anvendes som vejledning til beregning af dosis ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Blødningsgrad/Type kirurgisk indgreb	Terapeutisk nødvendigt faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Interval mellem doser (timer) / Behandlingsvarighed (dage)
Hæmoragi		
Tidlig hæmartrose, muskel- eller oral blødning	20-40	Gentages hver 12.-24. time i mindst 1 døgn, indtil det skønnes, at blødningen er ophørt bedømt ud fra smerter eller heling.
Mere omfattende hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom	30-60	Infusionen gentages hver 12.-24. time i 3-4 dage eller længere, indtil ophør af smerter og akut indskrænkning i bevægelighed.
Livstruende blødning	60-100	Infusionen gentages hver 8.-24. time, indtil faren er overstået.
Kirurgi		
Mindre kirurgiske indgreb inklusive tandudtrækning	30-60	Infusionen gentages hver 24. time i mindst 1 døgn, indtil der opnås heling.
Større kirurgiske indgreb	80-100 (præ- og postoperativt)	Infusionen gentages hver 8.-24. time, indtil der indtræder tilstrækkelig sårheling, og derefter behandles i mindst 7 dage til for at opretholde en FVIII-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Monitorering af behandlingen

Det anbefales at måle faktor VIII-aktiviteten under behandlingen med henblik på justering af dosis og interval mellem infusionerne. Enkelte patienter kan udvise afvigende resultater for faktor VIII, idet de udviser forskellige halveringstider og *recoveries*. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter. Særlig ved større kirurgiske indgreb er præcis monitorering af substitutionsterapien vha. koagulationsanalyse (faktor VIII-aktivitet i plasma) uundværlig.

Profylakse

Til langtidsprofylakse hos patienter med svær hæmofili A er den sædvanlige dosis 20-40 IE FVIII pr. kg legemsvægt med 2-3 døgn interval. Kortere intervaller eller højere doser kan være nødvendige i nogle tilfælde, især hos yngre patienter.

Pædiatrisk population med hæmofili A

Hos børn og unge i alderen < 18 år med hæmofili A baseres doseringen på legemsvægt, og den følger derfor generelt de samme retningslinjer som hos voksne. Kortere dosisintervaller eller højere doser kan være nødvendige i nogle tilfælde. Administrationshyppigheden skal altid tilpasses den kliniske virkning hos den enkelte patient.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.