

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Voncento 250 IU FVIII / 600 IU VWF (5 ml otapala) prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Voncento 500 IU FVIII /1200 IU VWF (10 ml otapala) prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Voncento 500 IU FVIII / 1200 IU VWF (5 ml otapala) prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Voncento 1000 IU FVIII / 2400 IU VWF (10 ml otapala) prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Voncento 250 IU FVIII / 600 IU VWF prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica praška nominalno sadrži:

- 250 IU* ljudskog koagulacijskog faktora VIII** (FVIII).
- 600 IU*** ljudskog von Willebrandova faktora** (VWF).

Nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije koja je priložena, otopina sadrži 50 IU/ml FVIII i 120 IU/ml VWF.

Voncento 500 IU FVIII /1200 IU VWF prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica praška nominalno sadrži:

- 500 IU* ljudskog koagulacijskog faktora VIII** (FVIII).
- 1200 IU*** ljudskog von Willebrandova faktora** (VWF).

Nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije koja je priložena, otopina sadrži 50 IU/ml FVIII i 120 IU/ml VWF.

Voncento 500 IU FVIII / 1200 IU VWF prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica praška nominalno sadrži:

- 500 IU* ljudskog koagulacijskog faktora VIII** (FVIII).
- 1200 IU*** ljudskog von Willebrandova faktora** (VWF).

Nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije koja je priložena, otopina sadrži 100 IU/ml FVIII i 240 IU/ml VWF.

Voncento 1000 IU FVIII / 2400 IU VWF prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Jedna bočica praška nominalno sadrži:

- 1000 IU* ljudskog koagulacijskog faktora VIII** (FVIII).
- 2400 IU*** ljudskog von Willebrandova faktora** (VWF).

Nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije koja je priložena, otopina sadrži 100 IU/ml FVIII i 240 IU/ml VWF.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Voncento sadrži približno 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

* Jačina FVIII (IU) određena je kromogenim testom prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost FVIII lijeka Voncento prije dodatka stabilizatora iznosi približno 70 IU FVIII/mg proteina.

** dobiveno iz ljudske plazme dobrovoljnih davatelja

***Aktivnost VWF određena je na temelju standarda Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za von Willebrandov faktor. Specifična aktivnost VWF lijeka Voncento prije dodatka stabilizatora iznosi približno 100 IU VWF/mg proteina.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli prašak i bistro, bezbojno otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Voncento može biti korišten za sve dobne skupine.

Von Willebrandova bolest

Profilaksa i liječenje krvarenja ili krvarenja kod kirurških zahvata u bolesnika s von Willebrandovom bolešću kad je liječenje samim dezmopresinom (DDAVP) nedjelotvorno ili kontraindicirano.

Hemofilija A (prirođeni manjak FVIII)

Profilaksa i liječenje krvarenja u bolesnika s hemofilijom A.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje von Willebrandove bolesti i hemofilije A treba nadzirati liječnik iskusan u liječenju hemostatskih poremećaja.

Odluku o kućnoj upotrebi lijeka s von Willebrandovom bolesti i hemofilijom A treba donijeti liječnik koji će osigurati prethodno uvježbavanje primjene liječenja, a samo liječenje treba procjenjivati u određenim vremenskim razmacima.

Omjer između FVIII:C i VWF:RC₀ u bočici iznosi približno 1:2,4.

Nadzor liječenja

Tijekom trajanja liječenja preporučuje se odgovarajuće određivanje razina FVIII kao smjernica za dozu koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja infuzija. Pojedini bolesnici mogu se razlikovati u svojim odgovorima na faktor VIII i iskazivati različite vrijednosti poluvijeka i oporavaka. Doze bazirane na tjelesnoj težini mogu zahtijevati prilagodbu kod pothranjenih ili pretilih bolesnika. Posebice u slučaju većih kirurških zahvata, neophodno je precizno praćenje nadomjesne terapije analizom koagulacije (aktivnost plazmatskog FVIII).

Doziranje

Von Willebrandova bolest

Važno je izračunati dozu uporabom broja IU navedenog VWF:RCo. U pravilu, 1 IU/kg VWF:RCo podiže razinu cirkulirajućeg VWF:RCo za 0,02 IU/ml (2%).

Treba postići razine VWF:RCo od > 0,6 IU/ml (60%) i FVIII:C od > 0,4 IU/ml (40%).

Liječenje prema potrebi

Obično se za postizanje hemostaze preporučuje 40 - 80 IU/kg von Willebrandova faktora (VWF:RCo), što odgovara 20 - 40 IU FVIII:C po kg tjelesne težine.

Može biti potrebna početna doza od 80 IU/kg VWF:RCo, posebice u bolesnika s tipom 3 von Willebrandove bolesti, gdje održavanje odgovarajućih razina može zahtijevati veće doze od onih u drugim tipovima te bolesti.

Prevenција krvarenja u slučaju kirurškog zahvata

Za prevenciju prekomjernog krvarenja tijekom ili nakon kirurškog zahvata primjenu treba započeti 1 - 2 sata prije samog zahvata.

Odgovarajuću dozu treba ponovno primijeniti svakih 12 do 24 sata. Doza i trajanje liječenja ovise o kliničkom statusu bolesnika, tipu i težini krvarenja te razinama VWF:RCo i FVIII:C.

Prilikom primjene lijekova s von Willebrandovim faktorom u kombinaciji s FVIII liječnik mora biti svjestan da kontinuirano liječenje može uzrokovati prekomjerni porast FVIII:C. Nakon 24-48 sati liječenja, kako bi se izbjegao prekomjerni porast u FVIII:C, potrebno je razmotriti smanjenje doze i/ili produljenje intervala doziranja ili uporabu lijeka s VWF koji sadrži niske razine FVIII (vidjeti dio 5.2).

Profilaksa

Za dugoročnu profilaksu kod bolesnika s Von Willebrandovom bolesti potrebno je razmotriti dozu od 25 - 40 IU VWF:RCo/kg tjelesne težine 1 do 3 puta tjedno. Kod bolesnika sa gastrointestinalnim krvarenjem ili menoragijom, mogli bi biti potrebni kraći razmaci doziranja ili veće doze. Doza i trajanje liječenja ovisit će o kliničkom stanju bolesnika i o razini VWF:RCo i FVIII:C u plazmi.

Pedijatrijska populacija s Von Willebrandovom bolesti

Liječenje krvarenja

Von Willebrandov faktor (VWF:RCo) 40 - 80 IU/kg koji odgovara 20 - 40 IU FVIII:C/kg tjelesne težine uobičajeno se preporučuje za liječenje krvarenja kod pedijatrijskih bolesnika.

Profilaksa

Bolesnici u dobi od 12 do 18 godina: Doziranje se temelji na uputi za odrasle bolesnike.

Bolesnici u dobi <12 godina: Prema rezultatima kliničkog ispitivanja u kojem su pedijatrijski bolesnici u dobi mlađoj od 12 godina ispoljili niže razine VWF, potrebno je razmotriti raspon doze od 40 - 80 IU VWF:RCo/kg tjelesne težine 1 do 3 puta tjedno (vidjeti dio 5.2).

Doza i trajanje liječenja ovisit će o kliničkom stanju bolesnika i o razini VWF:RCo i FVIII:C u plazmi.

Hemofilija A

Važno je izračunati dozu uporabom broja IU navedenog FVIII:C.

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini manjka faktora VIII, o lokaciji i opsegu krvarenja i o bolesnikovom kliničkom stanju.

Broj jedinica primijenjenog faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU) koje su usklađene s važećim međunarodnim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za koncentrat faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili radije u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

1 međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII odgovara toj količini faktora VIII u 1 ml normalne ljudske plazme.

Liječenje prema potrebi

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom saznanju da 1 internacionalna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine podiže aktivnost faktora VIII u plazmi za približno 2% u odnosu na normalnu aktivnost (*in vivo* povrat 2 IU/dl). Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

potrebne jedinice = tjelesna težina [kg] x željeni porast faktora VIII [% ili IU/dl] x 0,5

Količinu koju će se primijeniti i učestalost primjene treba uvijek određivati ovisno o kliničkoj učinkovitosti u pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih hemoragijskih događaja aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine plazmatske aktivnosti (izraženo kao % u odnosu na normalnu ili u IU/dl) unutar odgovarajućeg razdoblja. Sljedeća tablica može poslužiti kao smjernica za doziranje u epizodama krvarenja i kirurgiji:

Stupanj krvarenja/tip kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati) / trajanje liječenja (dani)
Krvarenje		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiće ili usta	20 - 40	Ponovite infuziju svakih 12 - 24 sata tijekom najmanje 1 dana sve dok se ne riješi bolna epizoda krvarenja ili ne postigne zacjeljivanje.
Izraženija hemartroza, krvarenje u mišiće ili hematoma	30 - 60	Ponovite infuziju svakih 12 - 24 sata tijekom 3 - 4 dana ili više sve dok se ne izliječe bol ili akutna onesposobljenost.
Krvarenja opasna po život	60 - 100	Ponovite infuziju svakih 8 - 24 sata sve dok se ne ukloni opasnost po život.
Kirurški zahvat		
Manja operacija uključujući vađenje zuba	30 - 60	Ponovite infuziju svaka 24 sata tijekom najmanje 1 dana sve dok se ne postigne cijeljenje.
Veća operacija	80 - 100 (prije i nakon kirurškog zahvata)	Ponovite infuziju svakih 8 - 24 sata sve dok se ne postigne odgovarajuće cijeljenje rane, a potom nastavite s liječenjem tijekom najmanje 7 dodatnih dana kako biste održali aktivnost

		faktora VIII od 30% do 60%. (IU/dl).
--	--	---

Profilaksa

Za dugoročnu profilaksu u bolesnika s teškom hemofilijom A uobičajena doza iznosi 20 do 40 IU faktora VIII po kg tjelesne težine u intervalima od 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, posebice u mladih bolesnika, mogu biti potrebni kraći intervali ili više doze.

Pedijatrijska populacija s hemofilijom A

Doziranje u hemofiliji A u djece i adolescenata u dobi < 18 godina temelji se na tjelesnoj težini te je stoga najčešće jednako doziranju za odrasle. U nekim slučajevima bi mogli biti potrebni kraći razmaci doziranja ili veće doze. Učestalost primjene treba uvijek određivati prema kliničkoj učinkovitosti u pojedinom slučaju.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.2.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze za starije osobe.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6. Rekonstituirani lijek treba injicirati/infundirati polako intravenski pri brzini koja odgovara bolesniku.

Brzina injiciranja/infuzije ne smije premašiti 6 ml po minuti. Bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave neposredne reakcije. U slučaju reakcije koja bi mogla biti povezana s primjenom lijeka Voncento, brzinu injiciranja treba smanjiti ili prekinuti primjenu u skladu s kliničkim statusom bolesnika (vidjeti također dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Izričito se preporučuje da se prilikom svake primjene lijeka Voncento bolesniku, zabilježe naziv i broj serije primijenjenog lijeka kako bi se održala poveznica između bolesnika i serije lijeka.

Preosjetljivost

Moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti bolesnicima treba savjetovati da odmah prekinu uporabu lijeka i obrate se svom liječniku. Bolesnike treba upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, sipnju, hipotenziju i anafilaksiju. U slučaju šoka treba primijeniti važeće medicinske mjere za liječenje šoka.

Sigurnost od prijenosa virusa

Standardne mjere za sprječavanje infekcija koje su posljedica uporabe lijekova dobivenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, testiranja pojedinačnih donacija i pulova plazme na markere infekcije i uključivanje djelotvornih koraka proizvodnje za deaktivaciju/uklanjanje virusa. Unatoč tome, mogućnost prijenosa infektivnih agensa lijekovima dobivenim iz ljudske krvi ili plazme ne može se u potpunosti isključiti.

To se također odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse te na druge patogene.

Poduzete mjere smatraju se djelotvornim za viruse s ovojnicom poput virusa humane imunodeficijencije (HIV), virusa hepatitisa B (HBV) i hepatitisa C (HCV) te za viruse hepatitisa A "bez ovojnice" (HAV).

Poduzete mjere mogu biti ograničene djelotvornosti u borbi protiv virusa bez ovojnice poput parvovirusa B19.

Infekcije parvovirusom B19 mogu biti ozbiljne za trudnice (fetalna infekcija) i za osobe s imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (primjerice, hemolitička anemija).

Treba razmotriti mogućnost odgovarajućeg cijepljenja (protiv hepatitisa A i B) za bolesnike koji redovito/opetovano primaju lijekove koji sadrže faktor VIII/VWF dobivene iz ljudske plazme.

Von Willebrandova bolest

Postoji rizik od pojave trombotičkih događaja posebice u bolesnika s poznatim kliničkim ili laboratorijskim čimbenicima rizika. Stoga bolesnike pod rizikom treba nadzirati zbog moguće pojave prvih znakova tromboze. Treba uspostaviti mjere sprječavanja venskog tromboembolizma u skladu s važećim preporukama.

Prilikom primjene lijekova s von Willebrandovim faktorom u kombinaciji s FVIII liječnik treba imati na umu da nastavak liječenja može uzrokovati prekomjerni porast u koncentraciji FVIII. U bolesnika koji primaju VWF lijekove, koji sadrže FVIII potrebno je nadzirati razine FVIII:C kako bi se izbjeglo održavanje prekomjernih plazmatskih razina FVIII:C koje mogu povećati rizik od trombotičkih događaja te je potrebno poduzeti mjere protiv stvaranja tromba (vidjeti također dio 5.2).

Bolesnici s von Willebrandovom bolešću, a posebice bolesnici s tipom 3 te bolesti, mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na VWF. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti VWF:RCo u plazmi ili ako krvarenje nije stavljeno pod kontrolu odgovarajućom dozom, potrebno je provesti testiranje kako bi se ustanovilo je li prisutan inhibitor VWF. U bolesnika s visokim razinama inhibitora liječenje može biti ne samo neučinkovito nego i uzrokovati anafilaktoidne reakcije te je potrebno uzeti u obzir druge terapijske opcije.

Hemofilija A

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću

modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 50 dana izloženosti no nastavlja se tijekom cijelog života iako je rizik rijetkost.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kardiovaskularni događaji

Kod bolesnika sa postojećim faktorima rizika od kardiovaskularnih bolesti, nadomjesna terapija sa FVIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potrebno postaviti centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterijemija i tromboza na mjestu uvođenja katetera.

Sadržaj natrija

Pakiranje lijeka od 250 IU FVIII / 600 IU VWF (5 ml otapala) i 500 IU FVIII / 1200 IU VWF (5 ml otapala): sadrži do 14,75 mg (0,64 mmol) natrija po bočici, što odgovara 0,74 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Pakiranje lijeka od 500 IU FVIII / 1200 IU VWF (10 ml otapala) i 1000 IU FVIII / 2400 IU VWF (10 ml otapala): sadrži do 29,50 mg (1,28 mmol) natrija po bočici, što odgovara 1,48 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se i na odraslu i pedijatrijsku populaciju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu ispitivane interakcije VWF i FVIII s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije u životinja s lijekom Voncento.

Von Willebrandova bolest

Iskustva u liječenju trudnica ili dojilja nisu dostupna. Voncento treba davati trudnicama ili dojiljama s manjkom VWF samo ako je to jasno indicirano, uzimajući u obzir da porođaj predstavlja povećani rizik od hemoragijskih događaja u tih bolesnica.

Hemofilija A

Na temelju rijetke pojavnosti hemofilije A u žena nisu dostupna iskustva u vezi s liječenjem tijekom trudnoće i dojenja.

Stoga se Voncento smije koristiti tijekom trudnoće i dojenja samo ako je to prijeko potrebno.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Voncento nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom liječenja Voncentom mogu se pojaviti sljedeće nuspojave: preosjetljivost ili alergijske reakcije, tromboembolijski događaji, pireksija, glavobolja, disgeuzija i odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije. Osim toga, bolesnici mogu razviti inhibitore na FVIII i VWF.

Tablični popis nuspojava

Ispod navedena tablica predstavlja nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

Učestalost je razvrstana u skladu sa sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U svakoj grupi učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom smanjenja ozbiljnosti.

MedDRA standardna klasifikacija organskih sustava	Nuspojava*	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Inhibicija faktora VIII	Manje često (PTPs)** Vrlo često (PUPs)**
	Inhibicija VWF	Nepoznato***

Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost (uključujući tahikardiju, bol u prsištu, nelagodu u prsištu i bol u leđima)	Često
Poremećaji živčanog sustava	Disgeuzija	Manje često
Krvožilni poremećaji	Tromboembolijski događaj	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Glavobolja	Često Vrlo često
Pretrage	Odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije	Manje često

*Nuspojave se ocjenjuju u odnosu na primjenu lijeka Voncento

** Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. *previously-treated patients*), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. *previously-untreated patients*)

***Opaženo tijekom postmarketinškog nadzora, nije opaženo u kliničkim ispitivanjima

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost (alergijske reakcije)

Uočeni su preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, pečenje ili žarenje na mjestu infuzije, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu (uključujući bol i nelagodu u prsištu), bol u leđima, trnce, povraćanje, sipnju) te u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Inhibicija FVIII

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući Voncento. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje se može manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Inhibicija VWF

Bolesnici s von Willebrandovom bolešću, a posebice bolesnici s tipom 3 te bolesti, mogu razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitore) na VWF. U slučaju pojave inhibitora stanje će se očitovati kao nedostatan klinički odgovor. Takva se protutijela talože i mogu se pojaviti istovremeno s anafilaktičnom reakcijom. Stoga bolesnike koje imaju anafilaktične reakcije treba pregledati na prisutnost inhibitora. U tim slučajevima preporučuje se obraćanje specijaliziranom centru za liječenje hemofilije.

Tromboembolijski događaji

U bolesnika s von Willebrandovom bolešću postoji rizik od pojave tromboembolijskih događaja posebice u bolesnika s poznatim kliničkim ili laboratorijskim čimbenicima rizika. U bolesnika koji primaju VWF lijekove koji sadrže FVIII trajne prekomjerne plazmatske razine FVIII mogu povećati rizik od tromboembolijskih događaja (vidjeti također dio 4.4).

Za sigurnosne podatke s obzirom na prijenosne agense vidjeti dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti ista kao u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Pet slučajeva predoziranja uočeno je u kliničkim ispitivanjima. Nuspojava u svezi s ovim slučajevima nije bilo.

Rizik od tromboembolijskih događaja ne može se isključiti u slučaju teškog predoziranja posebice u bolesnika s von Willebrandovom bolešću.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici: Faktori zgrušavanja krvi, kombinacija von Willebrandova faktora i koagulacijskog faktora VIII, ATK oznaka: B02BD06

Von Willebrandova bolest

Egzogeno primijenjeni VWF dobiven iz ljudske plazme ponaša se na isti način kao i endogeni VWF.

Primjena VWF omogućava korekcije poremećaja hemostaze u bolesnika koji pate od manjka VWF (von Willebrandova bolest) na dvije razine:

- VWF ponovno uspostavlja adheziju trombocita na subendotel krvne žile na mjestu oštećenja žile (jer se veže i na žilni subendotel i na membranu trombocita) osiguravajući primarnu hemostazu što se očituje skraćivanjem vremena krvarenja. Taj se učinak javlja odmah te se zna da je uvelike ovisan o razini polimerizacije proteina.
- VWF uzrokuje odgođenu korekciju pridruženog manjka FVIII. Kad se primijeni intravenski VWF se veže za endogeni FVIII (koji se inače stvara u organizmu bolesnika) te se, stabilizacijom ovog faktora, izbjegava njegova ubrzana degradacija. Iz tog razloga, primjena čistog VWF (lijek s VWF i niskom razinom FVIII) ponovno uspostavlja normalnu razinu FVIII:C kao sekundarni učinak nakon prve infuzije s malom odgodom.
- Primjena FVIII:C koji sadrži pripravak VWF ponovno uspostavlja normalnu razinu FVIII:C neposredno nakon prve infuzije.

Hemofilija A

Egzogeno primijenjeni VWF dobiven iz ljudske plazme ponaša se na isti način kao i endogeni VWF.

Kompleks FVIII/VWF sastoji se od dvije molekule (FVIII i VWF) s različitim fiziološkim funkcijama. Kad se infundira u bolesnika s hemofilijom, FVIII se veže na VWF u krvotoku bolesnika.

Aktivirani FVIII djeluje kao kofaktor za faktor IX ubrzavajući konverziju faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X konvertira protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin i

omogućuje stvaranje ugruška. Hemofilija A je uz spolne kromosome vezani nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi zbog smanjene razine FVIII te rezultira u intenzivnom krvarenju u zglobove, mišice ili unutarnje organe, bilo spontano ili kao rezultat slučajne ili kirurške traume. Zamjenskom terapijom povećava se plazmatska razina FVIII što omogućava privremenu korekciju manjka faktora i korekciju sklonosti krvarenju.

Napominjemo, godišnja stopa krvarenja (ABR) nije usporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih studija.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Von Willebrandova bolest

Farmakokinetika Voncenta procijenjena je u bolesnika s von Willebrandovom bolešću u stanju bez krvarenja.

Na temelju farmakokinetičkog ispitivanja u 12 ispitanika ≥ 12 godina s von Willebrandovom bolešću opažene su sljedeće farmakokinetičke karakteristike za VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB i FVIII:C:

parametar	VWF:RCo			VWF:Ag			VWF:CB			FVIII:C		
	N	medijana	raspon	N	medijan	raspon	N	medijan	raspon	N	medijan	raspon
Inkrementalni oporavak (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
Poluvijek (sati)	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 (sati)	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} (sati)	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
Ukupni klirens (mL/(h*kg))	12	6,16	3,06-9,32	12	3,74	2,61-4,78	12	3,20	2,32-4,77	11	1,28	0,62-2,47
V _{ss} (ml/kg)	8	68,3	44,7-158,0	12	74,0	64,5-128,4	12	71,0	47,5-93,7	10	47,5	24,8-72,9

AUC = površina ispod krivulje; C_{max} = maksimalna plazmatska koncentracija; C_{min} = minimalna plazmatska koncentracija; IU = međunarodna jedinica; MRT = prosječno vrijeme zadržavanja; N = broj ispitanika; T_{max} = vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije; V_{ss} = volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže; VWF:Ag = von Willebrandov faktor: antigen; VWF:CB = von Willebrandov faktor: vezni kolagen; VWF:RCo = von Willebrandov faktor: ristocetin kofaktor, FVIII:C = faktor VIII: koagulans.

Relativni sadržaj HMW (visoka molekularna masa) VWF multimera lijeka Voncento u usporedbi s normalnom ljudskom plazmom (NHP) iznosi u prosjeku 86%.

Hemofilija A

Farmakokinetika Voncenta procijenjena je u bolesnika s hemofilijom A u stanju bez krvarenja.

Na temelju farmakokinetičkih ispitivanja u 16 ispitanika ≥ 12 godina starosti s hemofilijom A uočene su sljedeće farmakokinetičke karakteristike:

parametar	FVIII:C		
	N	medijan	raspon
Inkrementalni oporavak (IU/mL)/(IU/kg)	16	0,021	0,011-0,032
Poluvijek (sati)	16	13,74	8,78-18,51
AUC ₀₋₄₈ (h*IU/mL)	16	13,09	7,04-21,79
MRT (sati)	16	16,62	11,29-26,31
C _{max} (IU/mL)	16	1,07	0,57-1,57
T _{max} (sati)	16	0,50	0,42-4,03
C _{min} (IU/mL)	16	0,06	0,02-0,11
Ukupni klirens (mL/(h*kg))	16	3,82	2,30-7,11
V _{ss} (ml/kg)	16	61,2	35,1-113,1

AUC = površina ispod krivulje; C_{max} = maksimalna plazmatska koncentracija; C_{min} = minimalna plazmatska koncentracija; IU = međunarodna jedinica; MRT = prosječno vrijeme zadržavanja; N = broj ispitanika; T_{max} = vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije; V_{ss} = volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže; FVIII:C= faktor VIII:koagulans

Pedijatrijska populacija

Von Willebrandova bolest

Farmakokinetički podaci za bolesnike s von Willebrandovom bolesti vrlo su slični podacima za odraslu populaciju.

PK pojedinačne doze od 80 IU VWF:RCo/kg tjelesne težine izvedena je za pedijatrijske ispitanike u dobi mlađoj od 12 godina s teškom Von Willebrandovom bolesti (vidi tablicu ispod). Vršne koncentracije VWF markera (VWF:RCo, VWF:Ag, i VWF:CB) i FVIII:C postignute su odmah nakon infuzije sa medijanom IR vrijednosti od 0,012-0,016 (IU/mL)/(IU/kg) za VWF markere i 0,018-0,020 (IU/mL)/(IU/kg) za FVIII:C. Medijan poluvremena eliminacije VWF markera bio je između 10,00 i 13,48 sati dok je FVIII:C imao duže poluvrijeme života, između 11,40 i 19,54 sati, zbog plato-učinka koji može biti rezultat ukupnog učinka smanjenja razine egzogenog FVIII kombiniranog s povećanjem razine endogenog FVIII. PK parametri iz ponovljene PK evaluacije bili su slični parametrima dobivenim inicijalnom evaluacijom PK. Dostupnost i raspoloživost lijeka Voncento bili su usporedivi između ispitanika u dobi od <6 godina i 6-12 godina.

Inicijalni PK parametri VWF i FVIII:C među ispitanicima <6 (N=9) i 6-12 godina (N=5)

parametar	VWF:RCo				VWF:Ag				VWF:CB				FVIII:C			
	N	medijan (raspon)	N	medijan (raspon)	N	medijan (raspon)	N	medijan (raspon)	N	medijan (raspon)	N	medijan (raspon)	N	medijan (raspon)	N	medijan (raspon)
	<6 godina		6-12 godina		<6 godina		6-12 godina		<6 godina		6-12 godina		<6 godina		6-12 godina	
Inkrementalni oporavak (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)
Poluvijek (sati)	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 (sati)	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} (sati)	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)
Ukupni klirens (mL/(h*kg))	5	7,30 (2,82-17,32)	3	7,22 (6,14-8,62)	8	5,63 (2,24-13,13)	5	4,93 (4,48-5,10)	8	7,03 (3,66-11,74)	5	6,22 (5,25-7,14)	4	2,46 (1,29-3,87)	3	4,81 (0,96-26,07)
V _{ss} (ml/kg)	5	112,1 (52,3-135,3)	3	80,1 (73,1-93,8)	8	76,8 (70,3-133,5)	5	67,5 (54,6-70,4)	8	84,4 (67,1-113,8)	5	79,7 (54,7-95,9)	4	67,5 (33,1-92,5)	3	76,6 (42,6-172,9)

AUC = površina ispod krivulje; C_{max} = maksimalna koncentracija u plazmi; IU = međunarodna jedinica; MRT = srednje vrijeme zadržavanja; N = broj ispitanika; t_{max} = vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije; V_{ss} = volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže; VWF:Ag = Von Willebrandov factor: Antigen; VWF:CB = Von Willebrandov factor: kolagen vezajući; VWF:RCo = Von Willebrandov factor: Ristocetin kofaktor; FVIII:C= faktor VIII:koagulans

Hemofilija A

PK pojedinačne doze od 50 IU FVIII/kg tjelesne težine ocijenjeni su u 31 pedijatrijskog ispitanika u dobi mlađoj od 12 godina s hemofilijom A (vidi tablicu ispod). Vršne koncentracije FVIII:C postignute su odmah nakon infuzije sa medijanom IR od približno 0,016 (IU/mL)/(IU/kg) za FVIII:C. Medijan poluvremena eliminacije FVIII:C bio je približno 10 sati. PK parametri iz ponovljene PK evaluacije bili su slični parametrima dobivenim inicijalnom evaluacijom PK. Izloženost i dispozicija lijeka Voncento bili su usporedivi između ispitanika u dobi od <6 godina i 6-12 godina.

Inicijalni PK parametri FVIII:C prilagođeni za početnu vrijednost među ispitanicima <6 (N=15) i 6-12 godina (N=16)

parametar	FVIII:C					
	N	medijan	raspon	N	medijan	raspon
	<6 godina			6-12 godina		
Inkrementalni oporavak (IU/mL)/(IU/kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Poluvijek (sati)	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 (sati)	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} (sati)	15	0,58	0,53-0,58	16	0,58	0,50-1,00
Ukupni klirens (mL/(h*kg))	15	6,22	4,22-11,34	16	4,88	2,54-7,74
V _{ss} (ml/kg)	15	75,3	63,8-197,2	16	71,9	42,1-109,3

AUC = površina ispod krivulje; C_{max} = maksimalna koncentracija u plazmi; C_{min} = minimalna koncentracija u plazmi; IU = međunarodna jedinica; MRT = srednje vrijeme zadržavanja; N = broj ispitanika; t_{max} = vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije; V_{ss} = volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže; FVIII:C= faktor VIII: koagulans

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Voncento sadrži FVIII i VWF kao djelatne tvari koje se dobivaju iz ljudske plazme i djeluju kao endogeni konstituenti plazme. Preklinička ispitivanja s primjenama ponovljenih doza (kronične toksičnosti, kancerogenosti, mutagenosti) ne mogu se prikladno provesti na standardnim životinjskim modelima zbog razvoja protutijela nakon primjene heteroloških ljudskih proteina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

Kalcijev klorid
Ljudski albumin
Natrijev klorid
Natrijev citrat
Saharoza
Trometamol

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, sredstvima za razrjeđivanje ili otapalima osim onih navedenih u dijelu 6.1.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Kemijska i fizikalna stabilnost u uporabi dokazana je tijekom 8 sati na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C). S mikrobiološkog stajališta lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Ne zamrzavati. Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Voncento 250 IU FVIII / 600 IU VWF prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Prašak (250 IU/600 IU) u bočici (staklo tipa I), s čepom (guma), diskom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

5 ml otapala u bočici (staklo tipa I), s čepom (guma), diskom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

Jedno pakiranje sadrži:

1 bočica s praškom

1 bočica s 5 ml vode za injekcije

1 sustav za prijenos s filterom 20/20

Jedna unutarnja kutija sadrži:

1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml

1 set za venipunkciju

2 jastučića od vate natopljena alkoholom

1 nesterilni flaster

Voncento 500 IU FVIII /1200 IU VWF prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Prašak (500 IU/1200 IU) u bočici (staklo tipa I), s čepom (guma), diskom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

10 ml otapala u bočici (staklo tipa I), s čepom (guma), diskom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

Jedno pakiranje sadrži:

1 bočica s praškom

1 bočica s 10 ml vode za injekcije

1 sustav za prijenos s filterom 20/20

Jedna unutarnja kutija sadrži:

1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml

1 set za venipunkciju

2 jastučića od vate natopljena alkoholom

1 nesterilni flaster

Voncento 500 IU FVIII / 1200 IU VWF prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Prašak (500 IU/1200 IU) u bočici (staklo tipa I), s čepom (guma), diskom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

5 ml otapala u bočici (staklo tipa I), s čepom (guma), diskom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

Jedno pakiranje sadrži:

1 bočica s praškom

1 bočica s 5 ml vode za injekcije

1 sustav za prijenos s filterom 20/20

Jedna unutarnja kutija sadrži:

1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml

1 set za venipunkciju

2 jastučića od vate natopljena alkoholom

1 nesterilni flaster

Voncento 1000 IU FVIII / 2400 IU VWF prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Prašak (1000 IU/1200IU) u bočici (staklo tipa I), s čepom (guma), diskom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

10 ml otapala u bočici (staklo tipa I), s čepom (guma), diskom (plastika) i zatvaračem (aluminij).

Jedno pakiranje sadrži:

1 bočica s praškom

1 bočica s 10 ml vode za injekcije

1 sustav za prijenos s filterom 20/20

Jedna unutarnja kutija sadrži:

1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml

1 set za venipunkciju

2 jastučića od vate natopljena alkoholom

1 nesterilni flaster

Na tržištu ne moraju biti dostupne sve veličine pakiranja.

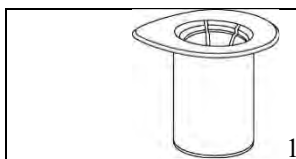
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće upute

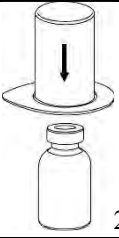




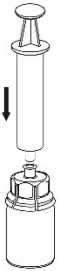
Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna. Nakon filtriranja/izvlačenja (vidjeti u nastavku) rekonstituirani lijek treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje prije same primjene. Nemojte koristiti otopine s vidljivim zamućenjima ili otopine koje još uvijek sadrže komadiće ili čestice. Rekonstitucija i izvlačenje mora se provesti u aseptičkim uvjetima.

Rekonstitucija

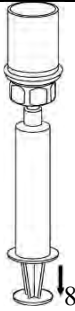

Zagrijte otapalo na sobnu temperaturu. Pobrinite se da su kapice bočica s praškom i otapalom uklonjene, a da su čepovi očišćeni antiseptičkom otopinom i da su dovoljno suhi prije otvaranja pakiranja Mix2Vial.



1. Odljepite poklopac i otvorite pakiranje Mix2Vial. **Nemojte** vaditi Mix2Vial iz blister pakiranja!

 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Bočicu s otapalom stavite na ravnu, čistu površinu i čvrsto je uhvatite. Uzmite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem i gurnite šiljak na kraju plavog nastavka ravno prema dolje kroz čep bočice s otapalom.</p>
 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Pažljivo uklonite blister pakiranje s kompleta Mix2Vial držeći ga za rub i povlačeći ga okomito prema gore. Pazite da odvojite samo blister pakiranje, a ne i komplet Mix2Vial.</p>
 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Bočicu s lijekom stavite na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom s pričvršćenim kompletom Mix2Vial i gurnite šiljak na kraju prozirnog nastavka ravno prema dolje kroz čep bočice s lijekom. Otapalo će automatski protjecati u bočicu s lijekom.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Jednom rukom uhvatite dio s lijekom kompleta Mix2Vial, a drugom rukom dio s otapalom. Pažljivo odvijte spoj u smjeru suprotnom od kazaljke na satu tako da se komplet razdvoji u dva dijela, pri čemu pazite da izbjegnute prekomjerno nakupljanje pjene prilikom otapanja lijeka. Bacite bočicu s otapalom s pričvršćenim plavim nastavkom Mix2Vial.</p>
 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Lagano okrećite bočicu s lijekom s pričvršćenim prozirnim nastavkom sve dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte tresti bočicu.</p>
 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Uvucite zrak u praznu, sterilnu štrcaljku. Dok je bočica s lijekom u uspravnom položaju spojite štrcaljku na navojni spoj (luer lock) kompleta Mix2Vial navijanjem u smjeru kazaljke na satu. Istisnite zrak u bočicu s lijekom.</p>

Izvlačenje lijeka i primjena

	<p>8. Držeći klip štrcaljke pritisnutim, okrenite sustav naopako i izvucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa prema nazad.</p>
	<p>9. Kad je otopina prenesena u štrcaljku čvrsto uhvatite tijelo štrcaljke (dok je klip štrcaljke okrenut prema dolje) i odspojite prozirni nastavak Mix2Vial od štrcaljke odvijanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.</p>

Za injiciranje Voncenta treba koristiti samo priložene komplete za primjenu jer se neuspjeh u liječenju može dogoditi kao posljedica adsorpcije ljudskog faktora VIII na unutarnje površine neke opreme za injiciranje/infundiranje.

U slučaju potrebe za velikim volumenima Voncenta moguće je udružiti nekoliko bočica Voncenta u komercijalno dostupan komplet za infuziju (primjerice, pumpa za štrcaljku za intravensku primjenu lijeka). Međutim, u tim slučajevima prethodno rekonstituirana otopina lijeka Voncento se više ne smije razrjeđivati.

Primijenite otopinu polako intravenski (vidjeti dio 4.2) vodeći računa da krv ne uđe u štrcaljku ispunjenu lijekom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. kolovoza 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. travnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača bioloških djelatnih tvari

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3014 Bern
ŠVICARSKA

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar šest mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
Kutija 250 IU/600 IU

1. NAZIV LIJEKA

Voncento 250 IU FVIII / 600 IU VWF(5ml otapala) prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
ljudski koagulacijski faktor VIII/ljudski von Willebrandov faktor

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

ljudski koagulacijski faktor VIII 250 IU
ljudski von Willebrandov faktor 600 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostali sastojci: kalcijev klorid, ljudski albumin, natrijev klorid, natrijev citrat, saharoza, trometamol.
Vidjeti uputu za daljnje infomacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
1 bočica s praškom
1 bočica s 5 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filterom 20/20
Jedna unutarnja kutija sadrži:
1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml
1 set za venipunkciju
2 jastučića od vate natopljena alkoholom
1 nesterilni flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/857/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Voncento 250 IU / 600 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE Bočica s praškom 250 IU/600 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voncento 250 IU FVIII / 600 IU VWF prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Za i.v. primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

faktor zgrušavanja VIII 250 IU
von Willebrandov faktor 600 IU

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
Naljepnica bočice s otapalom 5 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
Kutija 500 IU/1200 IU

1. NAZIV LIJEKA

Voncento 500 IU FVIII / 1200 IU VWF (10 ml otapala) prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
ljudski koagulacijski faktor VIII/ljudski von Willebrandov faktor

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

ljudski koagulacijski faktor VIII 500 IU
ljudski von Willebrandov faktor 1200 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostali sastojci: kalcijev klorid, ljudski albumin, natrijev klorid, natrijev citrat, saharoza, trometamol.
Vidjeti uputu za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
1 bočica s praškom
1 bočica s 10 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filterom 20/20
Jedna unutarnja kutija sadrži:
1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml
1 set za venipunkciju
2 jastučića od vate natopljena alkoholom
1 nesterilni flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/857/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Voncento 500 IU / 1200 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
Bočica s praškom 500 IU/1200 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voncento 500 IU FVIII / 1200 IU VWF prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Za i.v. primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

faktor zgrušavanja VIII 500 IU
von Willebrandov faktor 1200 IU

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
Naljepnica na bočici za otapalo 10 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
Kutija 500 IU/1200 IU

1. NAZIV LIJEKA

Voncento 500 IU FVIII /1200 IU VWF (5 ml otapala) prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
ljudski koagulacijski faktor VIII/ljudski von Willebrandov faktor

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

ljudski koagulacijski faktor VIII 500 IU
ljudski von Willebrandov faktor 1200 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostali sastojci: kalcijev klorid, ljudski albumin, natrijev klorid, natrijev citrat, saharoza, trometamol.
Vidjeti uputu za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
1 bočica s praškom
1 bočica s 5 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filterom 20/20
Jedna unutarnja kutija sadrži:
1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml
1 set za venipunkciju
2 jastučića od vate natopljena alkoholom
1 nesterilni flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/857/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Voncento 500 IU / 1200 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
Bočica s praškom 500 IU/1200 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voncento 500 IU FVIII /1200 IU VWF prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Za i.v. primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

faktor zgrušavanja VIII 500 IU
von Willebrandov faktor 1200 IU

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
Naljepnica na bočici za otapalo 5 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
Kutija 1000 IU/2400 IU

1. NAZIV LIJEKA

Voncento 1000 IU FVIII / 2400 IU VWF (10 ml otapala) prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
ljudski koagulacijski faktor VIII/ljudski von Willebrandov faktor

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

ljudski koagulacijski faktor VIII 1000 IU
ljudski von Willebrandov faktor 2400 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostali sastojci: kalcijev klorid, ljudski albumin, natrijev klorid, natrijev citrat, saharoza, trometamol.
Vidjeti uputu za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za injekciju/infuziju
1 bočica s praškom
1 bočica s 10 ml vode za injekcije
1 sustav za prijenos s filterom 20/20
Jedna unutarnja kutija sadrži:
1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml
1 set za venipunkciju
2 jastučića od vate natopljena alkoholom
1 nesterilni flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/857/004

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Voncento 1000 IU / 2400 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
Bočica s praškom 1000 IU/2400 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voncento 1000 IU FVIII / 2400 IU VWF prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Za i.v. primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

faktor zgrušavanja VIII 1000 IU
von Willebrandov faktor 2400 IU

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
Naljepnica na bočici za otapalo 10 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
Set za primjenu u kartonskoj kutiji (unutarnja kutija)

1. NAZIV LIJEKA

Set za primjenu

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

-nije primjenjivo-

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

-nije primjenjivo-

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

-nije primjenjivo-

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

-nije primjenjivo-

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

-nije primjenjivo-

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

-nije primjenjivo-

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

-nije primjenjivo-

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

-nije primjenjivo-

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

-nije primjenjivo-

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

-nije primjenjivo-

13. BROJ SERIJE<OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

-nije primjenjivo-

15. UPUTE ZA UPORABU

-nije primjenjivo-

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

-nije primjenjivo-

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Voncento 250 IU FVIII / 600 IU VWF (5 ml otapala) prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Voncento 500 IU FVIII / 1200 VWF (10 ml otapala) prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Voncento 500 IU FVIII / 1200 VWF (5 ml otapala) prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Voncento 1000 IU FVIII / 2400 VWF (10 ml otapala) prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

humani faktor zgrušavanja VIII,
humani von Willebrandov faktor

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Voncento i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Voncento
3. Kako primjenjivati Voncento
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Voncento
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Voncento i za što se koristi

Lijek se dobiva iz ljudske plazme (plazma je tekući dio krvi) i sadrži aktivne tvari koje se nazivaju ljudski faktor zgrušavanja VIII (FVIII) i ljudski von Willebrandov faktor (VWF) kao djelatne tvari.

Voncento se koristi za sve dobne skupine za sprječavanje ili prekid krvarenja uzrokovan manjkom von Willebrandova faktora (von Willebrandova bolest) i faktora VIII (hemofilija A) u krvi. Voncento se koristi samo kad liječenje drugim lijekom desmopresinom nije samostalno učinkovito i ne može se davati.

VWF i FVIII sudjeluju u zgrušavanju krvi (koagulacija). Manjak bilo kojeg faktora znači da se krv ne zgrušava dovoljno brzo pa postoji povećana sklonost krvarenju. Nadomještanje VWF i faktora VIII lijekom Voncento, privremeno će korigirati mehanizme zgrušavanja.

S obzirom da Voncento sadrži FVIII i VWF važno je zapamtiti koji faktor vam je najviše potreban. Ako imate hemofiliju A liječnik će Vam propisati Voncento s navedenim brojem jedinica FVIII. Ako imate VWD liječnik će Vam propisati Voncento s navedenim brojem jedinica VWF.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Voncento

Nemojte primjenjivati Voncento

- Ako ste alergični na VWF ili FVIII na bilo koji sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Sljedivost

Izričito se preporučuje da si nakon svake primjene lijeka Voncento u svoj dnevnik liječenja zabilježite datum primjene, broj serije i volumen injiciranog lijeka.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Voncento.

- Moguće su reakcije (preosjetljivosti) alergijskog tipa. **Ako se pojave simptomi preosjetljivosti bolesnicima treba savjetovati da odmah prekinu uporabu lijeka i obrate se svom liječniku.** Vaš doktor Vas treba upoznati s **prvim znakovima reakcija preosjetljivosti.** Oni uključuju koprivnjaču, generalizirani kožni osip, stezanje u prsima, piskanje, pad tlaka krvi i anafilaksiju (ozbiljnu alergijsku reakciju koja uzrokuje vrlo otežano disanje ili omaglicu).
- Stvaranje **inhibitora** (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka Voncento, odmah se obratite liječniku.
- Ako ste imali ili imate bolest srca ili imate povećan rizik od bolesti srca, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ako Vam je zbog primjene lijeka Voncento potrebno postaviti centralni venski kateter, Vaš liječnik treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterije u krvi (bakterijemija) i stvaranje krvnog ugruška u krvnoj žili (tromboza) u koju je uveden kateter.
- Von Willebrandova bolest
Ako Vam je utvrđen rizik od razvoja krvnih ugrušaka (trombotičkih događaja) mora Vas se nadzirati zbog moguće pojave prvih znakova tromboze. Liječnik Vam treba dati lijekove za sprječavanje tromboze.

Sigurnost od prijenosa virusa

Prilikom dobivanja lijekova iz ljudske krvi ili plazme proizvođač poduzima određene mjere kako bi spriječio prijenos infekcija na bolesnike. To uključuje:

- pomni odabir darivatelja krvi i plazme kako bi se zajamčilo da su isključene osobe za koje postoji rizik od prijenosa infekcija,
- testiranje svake donacije i udružene plazme na znakove prisutnosti virusa/infekcija,
- uključivanje postupaka deaktivacije ili uklanjanja virusa iz krvi ili plazme prilikom obrade.

Unatoč tome, mogućnost prijenosa infektivnih agensa kroz primjenu lijekova dobivenih iz ljudske krvi ili plazme ne može se u potpunosti isključiti. To se također odnosi na bilo koje nepoznate ili novootkrivene viruse ili druge vrste infekcija.

Poduzete mjere smatraju se djelotvornim za takozvane viruse s ovojnicom poput virusa humane imunodeficijencije (HIV, virus AIDS-a), virusa hepatitisa B i hepatitisa C (koji izazivaju upalu jetre) te za viruse hepatitisa A bez ovojnice (koji izaziva upalu jetre).

Poduzete mjere mogu biti ograničene vrijednosti u borbi protiv virusa bez ovojnice poput parvovirusa B19.

Infekcije parvovirusom B19 mogu biti ozbiljne

- za trudnice (postoji rizik od prijenosa infekcije na nerođeno dijete) i
- za osobe s oslabljenim imunološkim sustavom ili povećanim stvaranjem eritrocita zbog određenih tipova anemije (primjerice anemija srpastih stanica ili hemolitička anemija).

Liječnik Vam može preporučiti da razmislite o cijepljenju protiv hepatitisa A i B ako redovito/opetovano primete lijekove dobivene iz ljudske plazme, kao što je Voncento.

Djeca i adolescenti

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se na djecu i adolescente.

Drugi lijekovi i Voncento

- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Tijekom trudnoće i dojenja Voncento treba davati samo ako je to prijeko potrebno.

Upravljanje vozilima i strojevima

Voncento ne bi smio utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Voncento sadrži natrij

Pakiranja 250 IU FVIII /600 IU VWF (5 ml otapala) i 500 IU FVIII / 1200 IU VWF (5 ml otapala) sadrže do 14,75 mg natrija po bočici (glavni sastojak kuhinjske soli). To odgovara 0,74 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Pakiranja 500 IU FVIII /1200 IU VWF (10 ml otapala) i 1000 IU FVIII / 2400 IU VWF (10 ml otapala) sadrže do 29,50 mg natrija po bočici (glavni sastojak kuhinjske soli). To odgovara 1,48 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Voncento

Liječenje treba nadgledati liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja zgrušavanja krvi.

U slučaju da Vaš liječnik smatra da biste Voncento sebi mogli davati sami, dobit ćete odgovarajuće upute od svog liječnika. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Doza

Količina VWF-a i FVIII koju trebate uzeti i trajanje liječenja ovise o:

- težini Vaše bolesti
- mjestu i intenzitetu krvarenja
- Vašem kliničkom statusu
- Vašoj tjelesnoj težini

(pogledajte također dio "*Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima*").

Ako Vam je Voncento propisan za primjenu kod kuće, Vaš liječnik će se pobrinuti da Vam se objasni kako ćete si davati injekciju i u kojoj količini.

Pridržavajte se uputa koje Vam je dao liječnik.

Primjena u djece i adolescenata

Doziranje u djece i adolescenata <18 godina temelji se na tjelesnoj težini te uglavnom na istim uputama kao i za odrasle. U nekim slučajevima, posebice kod mlađih bolesnika, mogle bi biti potrebne veće doze.

Ako primijenite više lijeka Voncento nego što ste trebali

U kliničkim je ispitivanjima zabilježeno pet slučajeva predoziranja. U vezi s ovim slučajevima nije uočena nijedna nuspojava. Rizik od pojave krvnih ugrušaka (tromboze) ne može se isključiti u slučaju izrazito visoke doze, posebice u bolesnika s von Willebrandovom bolešću.

Ako ste zaboravili primijeniti Voncento

- Odmah nastavite s primjenom sljedeće doze i nastavite u redovnim intervalima kako Vam je to savjetovao Vaš liječnik.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Voncento

Nemojte prestati uzimati Voncento bez savjetovanja s liječnikom.

Rekonstitucija i primjena

Opće upute


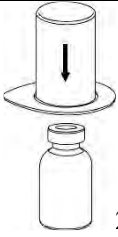



- Prašak treba promiješati s otapalom (tekućinom) te izvući iz bočice u aseptičkim uvjetima.
- Voncento se ne smije miješati s drugim lijekovima, otopinama ili otapalima osim onih navedenih u odjeljku 6.
- Otopina treba biti bistra ili blago svjetlacava tj. može se sjajiti kad se drži prema svjetlu, ali ne smije sadržavati nikakve vidljive čestice. Nakon filtriranja ili izvlačenja (vidjeti u nastavku), a prije same primjene, otopinu treba vizualno provjeriti. Nemojte primijeniti otopinu koja je vidno замуćena ili sadrži komadiće ili čestice.
- Bilo koji neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim zahtjevima te prema uputama liječnika.


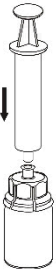
Priprema lijeka za primjenu

Bez otvaranja bočica zagrijte prašak Voncento i tekućinu na sobnu ili tjelesnu temperaturu. To možete postići tako da bočice ostavite na sobnoj temperaturi otprilike jedan sat ili držeći ih u ruci nekoliko minuta.

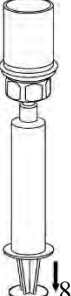
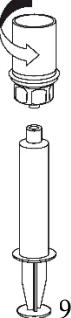
NEMOJTE izlagati bočice izravnom izvoru topline. Bočice se ne smiju zagrijati iznad tjelesne temperature (37 °C).

Pažljivo uklonite zaštitne kapice s bočica i očistite izložene gumene čepove alkoholnim blazinicama. Pustite da se bočice osuše prije nego što otvorite pakiranje Mix2Vial (koji sadrži prijenosni uređaj s filtrom), a potom se pridržavajte uputa u nastavku.

	<p>1. Odljepite poklopac i otvorite pakiranje Mix2Vial. Nemojte vaditi Mix2Vial iz blister pakiranja!</p>
	<p>2. Bočicu s otapalom stavite na ravnu, čistu površinu i čvrsto je uhvatite. Uzmite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem i gurnite šiljak na kraju plavog nastavka ravno prema dolje kroz čep bočice s otapalom.</p>
	<p>3. Pažljivo uklonite blister pakiranje s kompleta Mix2Vial držeći ga za rub i povlačeći ga okomito prema gore. Pazite da odvojite samo blister pakiranje, a ne i komplet Mix2Vial.</p>
	<p>4. Bočicu s lijekom stavite na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom s pričvršćenim kompletom Mix2Vial i gurnite šiljak na kraju prozirnog nastavka ravno prema dolje kroz čep bočice s lijekom. Otapalo će automatski protjecati u bočicu s lijekom.</p>
	<p>5. Jednom rukom uhvatite dio s lijekom kompleta Mix2Vial, a drugom rukom dio s otapalom. Pažljivo odvijte spoj u smjeru suprotnom od kazaljke na satu tako da se komplet razdvoji u dva dijela, pri čemu pazite da izbjegnute prekomjerno nakupljanje pjene prilikom otapanja lijeka. Bacite bočicu s otapalom s pričvršćenim plavim nastavkom Mix2Vial.</p>

 <p style="text-align: center;">6</p>	<p>6. Lagano okrećite bočicu s lijekom i pričvršćenim prozirnim nastavkom sve dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte tresti bočicu.</p>
 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>7. Uvucite zrak u praznu, sterilnu štrcaljku. Dok je bočica s lijekom u uspravnom položaju, spojite štrcaljku na navojni spoj (luer lock) kompleta Mix2Vial navijanjem u smjeru kazaljke na satu. Istisnite zrak u bočicu s lijekom.</p>

Izvlačenje lijeka i primjena

 <p style="text-align: center;">8</p>	<p>8. Držeći klip štrcaljke pritisnutim, okrenite sustav naopako i izvucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa prema nazad.</p>
 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>9. Kad je otopina prenesena u štrcaljku čvrsto uhvatite tijelo štrcaljke (dok je klip štrcaljke prema dolje) i odspojite prozirni nastavak Mix2Vial od štrcaljke odvijanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.</p>

Upotrijebite komplet za venepunkciju koji je priložen s ovim lijekom te stavite iglu u venu. Krv treba poteći prema kraju cjevčice. Pričvrstite štrcaljku na navojni, blokadni kraj kompleta za venepunkciju. Za injekciju Voncenta preporučuje se uporaba plastičnih štrcaljki za jednokratnu uporabu jer staklene površine štrcaljki od svih tipova stakla adsorbiraju otopine ovog tipa. **Polako injicirajte/infundirajte rekonstituiranu otopinu (pri brzini ne većoj od 6 ml po minuti) u venu** pridržavajući se uputa koje ste dobili od liječnika. Pazite da ne uvučete krv u štrcaljku koja sadrži lijek.

U slučaju potrebe za velikim volumenima Voncenta moguće je udružiti nekoliko bočica Voncenta u komercijalno dostupan komplet za infuziju (primjerice, pumpa za štrcaljku za lijekove u venu). Međutim, u tim slučajevima prethodno pripremljena otopina lijeka Voncento se više ne smije razrjeđivati.

Provjerite imate li nuspojave koje bi se mogle pojaviti odmah. Ako opazite neku nuspojavu koja bi mogla biti povezana s primjenom lijeka Voncento, potrebno je prekinuti injekciju ili infuziju (vidjeti također dio 2.).

U slučaju dodatnih pitanja o uporabi ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, Voncento može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ako:

- **primijetite simptome alergijskih reakcija**
U nekim slučajevima moguć je napredak do ozbiljne alergijske reakcije (anafilaksije) koja uzrokuje jako otežano disanje, omaglicu ili šok. Alergijske reakcije mogu uključivati sljedeće simptome: otečeno lice, jezik, usta ili grlo, otežano disanje i gutanje, koprivnjača, piskanje, pečenje i bockanje na mjestu infuzije, zimica, navale crvenila, osip po koži po cijelom tijelu, glavobolja, pad krvnog tlaka, nemir, ubrzani otkucaji srca, stezanje u prsnom košu (uključujući bol i nelagodu u prsnom košu), bol u leđima, umor (letargija), mučnina, povraćanje, trnci.
- **primijetite da je lijek prestao djelovati (krvarenje nije prestalo)**
U djece koja ranije nisu bila liječena lijekovima koji sadrže faktor VIII, vrlo često (u više od 1 na 10 bolesnika) mogu nastati inhibitorna antitijela (vidjeti dio 2); međutim, u bolesnika koji su ranije primali terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) rizik je manje čest (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek ili lijek Vašeg djeteta može prestati ispravno djelovati, a kod Vas ili Vašeg djeteta može se javiti krvarenje koje ne prestaje.
Mogu nastati i inhibitorna (neutralizirajuća) antitijela na VWF; u tom slučaju VWF više neće djelovati kako treba.
- **primijetite bilo kakve simptome oslabljenog protoka krvi u udovima (na primjer hladne i blijede ruke i noge) ili vitalnim ogranima (npr. jaka bol u prsnom košu)**
Postoji i rizik od nastanka krvnih ugrušaka (tromboza), posebice u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika (vidjeti također dio 2.)

Sljedeće nuspojave opažene su *vrlo često* (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Glavobolja.

Sljedeće nuspojave opažene su *često* (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Porast tjelesne temperature.

Sljedeće nuspojave opažene su *manje često* (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Poremećaj osjeta okusa (disgeuzija)
- Odstupanja u rezultatima testa jetrene funkcije

Nuspojave u djece i adolescenata

Očekuje se da će nuspojave u djece i adolescenata biti jednake nuspojavama u odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno

putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Voncento

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
- Ne zamrzavati.
- Voncento ne sadrži konzervans te rekonstituirani lijek treba odmah upotrijebiti.
- Ako se rekonstituirani lijek ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.
- Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Voncento sadrži

Djelatna tvar je:

250 IU FVIII i 600 IU VWF po bočici; nakon pripreme za primjenu s 5 ml vode za injekcije približno 50 IU/ml FVIII i 120 IU/ml VWF.

500 IU FVIII i 1200 IU VWF po bočici; nakon pripreme za primjenu s 10 ml vode za injekcije približno 50 IU/ml FVIII i 120 IU/ml VWF.

500 IU FVIII i 1200 IU VWF po bočici; nakon pripreme za primjenu s 5 ml vode za injekcije približno 100 IU/ml FVIII i 240 IU/ml VWF.

1000 IU FVIII i 2400 IU VWF po bočici; nakon pripreme za primjenu s 10 ml vode za injekcije približno 100 IU/ml FVIII i 240 IU/ml VWF.

Za više informacija vidjeti dio *“Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima”*.

Drugi sastojci su:

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

Vidjeti odlomak 2. „Voncento sadrži natrij“

Otapalo: voda za injekcije

Kako Voncento izgleda i sadržaj pakiranja

Voncento se isporučuje u obliku bijelog praška i s vodom za injekcije/infuziju.

Pripremljena otopina treba biti bistra do blago opalescentna, tj. može se sjajiti kad se drži prema svjetlu, ali ne smije sadržavati nikakve vidljive čestice.

Unutarnje pakiranje lijeka i bočica otapala sastoje se od staklene bočice s gumenim čepom, plastičnim diskom i aluminijskim zatvaračem.

Pakiranje

Jedno pakiranje s 250 IU/600 IU ili 500 IU/1200 IU sadrži:

- 1 bočicu s praškom
- 1 bočicu s 5 ml vode za injekcije
- 1 sustav za prijenos s filterom 20/20
- Jedna unutarnja kutija sadrži:
 - 1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml
 - 1 set za venipunkciju
 - 2 jastučića od vate natopljena alkoholom
 - 1 nesterilni flaster

Jedno pakiranje od 500 IU/1200 IU ili 1000 IU/2400 IU sadrži:

- 1 bočicu s praškom
- 1 bočicu s 10 ml vode za injekcije
- 1 sustav za prijenos s filterom 20/20
- Jedna unutarnja kutija sadrži:
 - 1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml
 - 1 set za venipunkciju
 - 2 jastučića od vate natopljena alkoholom
 - 1 nesterilni flaster

Na tržištu ne moraju biti dostupne sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243

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

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring EΠE
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 EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

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

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)

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Doziranje

von Willebrandova bolest

Važno je izračunati dozu uporabom broja IU navedenog VWF:RCo. U pravilu, 1 IU/kg VWF:RCo podiže razinu cirkulirajućeg VWF:RCo za 0,02 IU/ml (2%).

Treba postići razine VWF:RCo od > 0,6 IU/ml (60%) i FVIII:C od > 0,4 IU/ml (40%).

Liječenje prema potrebi

Obično se za postizanje hemostaze preporučuje 40 - 80 IU/kg von Willebrandova faktora (VWF:RCo) što odgovara 20 - 40 IU FVIII:C po kg tjelesne težine.

Može biti potrebna početna doza od 80 IU/kg VWF:RCo, posebice u bolesnika s tipom 3 von Willebrandove bolesti, gdje održavanje odgovarajućih razina može zahtijevati veće doze od onih u drugim tipovima te bolesti.

Prevenција krvarenja u slučaju kirurškog zahvata:

Za prevenciju prekomjernog krvarenja tijekom ili nakon kirurškog zahvata primjenu treba započeti 1 - 2 sata prije samog zahvata.

Odgovarajuću dozu treba ponovno primijeniti svakih 12 do 24 sata. Doza i trajanje liječenja ovise o kliničkom statusu bolesnika, tipu i težini krvarenja te razinama VWF:RCo i FVIII:C.

Prilikom primjene lijekova s von Willebrandovim faktorom u kombinaciji s FVIII liječnik mora biti svjestan da kontinuirano liječenje može uzrokovati prekomjerni porast FVIII:C. Nakon 24-48 sati liječenja, kako bi se izbjegao prekomjerni porast u FVIII:C, potrebno je razmotriti smanjenje doze i/ili produljenje intervala doziranja ili uporabu lijeka s VWF koji sadrži niske razine FVIII.

Profilaksa

Za dugoročnu profilaksu kod bolesnika s Von Willebrandovom bolesti potrebno je razmotriti dozu od 25 - 40 IU VWF:RCo/kg tjelesne težine 1 do 3 puta tjedno. Kod bolesnika sa gastrointestinalnim krvarenjem ili menoragijom, mogli bi biti potrebni kraći razmaci doziranja ili veće doze. Doza i trajanje liječenja ovisit će o kliničkom stanju bolesnika i o razini VWF:RCo i FVIII:C u plazmi.

Pedijatrijska populacija s Von Willebrandovom bolesti

Liječenje krvarenja

Von Willebrandov factor (VWF:RCo) od 40-80 IU/kg koji odgovara 20 - 40 IU FVIII:C/kg tjelesne težine su obično preporučeni za liječenje krvarenja kod pedijatrijskih bolesnika.

Profilaksa

Bolesnici u dobi od 12 do 18 godina: Doziranje se temelji na uputi za odrasle bolesnike.

Bolesnici u dobi <12 godina: Prema rezultatima kliničkog ispitivanja u kojem su pedijatrijski bolesnici u dobi mlađoj od 12 godina ispoljili niže razine VWF, potrebno je uzeti u obzir raspon doze od 40 – 80 IU VWF:RCo/kg tjelesne težine 1 do 3 puta tjedno.

Doza i trajanje liječenja ovisit će o kliničkom stanju bolesnika i o razini VWF:RCo i FVIII:C u plazmi.

Hemofilija A

Važno je izračunati dozu uporabom broja IU navedenog FVIII:C.

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini manjka faktora VIII, o lokaciji i opsegu krvarenja i o bolesnikovom kliničkom stanju.

Broj jedinica primijenjenog faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU) koje su usklađene s važećim međunarodnim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za koncentrat faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili radije u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za FVIII u plazmi).

1 međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII odgovara toj količini faktora VIII u 1 ml normalne ljudske plazme.

Liječenje prema potrebi

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom saznanju da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine podiže aktivnost faktora VIII za približno 2% u odnosu na normalnu aktivnost (*in vivo* povrat 2 IU/dl). Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

potrebne jedinice = tjelesna težina [kg] x željeni porast faktora VIII [% ili IU/dl] x 0,5.

Količinu koju će se primijeniti i učestalost primjene treba uvijek određivati ovisno o kliničkoj učinkovitosti u pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih hemoragijskih događaja aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine plazmatske aktivnosti (izraženo kao % u odnosu na normalnu ili u IU/dl) unutar odgovarajućeg razdoblja. Sljedeća tablica može poslužiti kao smjernica za doziranje u epizodama krvarenja i kirurgiji:

Stupanj krvarenja/tip kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doziranja (sati) / trajanje liječenja (dani)
Krvarenje		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiće ili usta	20-40	Ponovite infuziju svakih 12 - 24 sata tijekom najmanje 1 dana sve dok se ne riješi bolna epizoda krvarenja ili ne postigne zacjeljivanje.
Izraženija hemartroza, krvarenje u mišiće ili hematoma	30 - 60	Ponovite infuziju svakih 12 - 24 sata tijekom 3 - 4 dana ili više sve dok se ne izliječe bol ili akutna onesposobljenost.

Krvarenja opasna po život	60 - 100	Ponovite infuziju svakih 8 - 24 sata sve dok se ne ukloni opasnost po život.
Kirurški zahvat		
Manja operacija uključujući vađenje zuba	30-60	Ponovite infuziju svaka 24 sata tijekom najmanje 1 dana sve dok se ne postigne cijeljenje.
Veća operacija	80 - 100 (prije i nakon kirurškog zahvata)	Ponovite infuziju svakih 8 - 24 sata sve dok se ne postigne odgovarajuće cijeljenje rane, a potom nastavite s liječenjem tijekom najmanje 7 dodatnih dana kako biste održali aktivnost faktora VIII od 30% do 60% (IU/dl)

Nadzor liječenja

Tijekom trajanja liječenja preporučuje se odgovarajuće određivanje razina faktora VIII kao smjernica za dozu koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja infuzija. Pojedini bolesnici mogu se razlikovati u svojim odgovorima na faktor VIII i iskazivati različite vrijednosti poluvijeka i oporavaka. Doze bazirane na tjelesnoj težini mogu zahtijevati prilagodbu kod pothranjenih ili pretelih bolesnika. Posebice u slučaju većih kirurških zahvata, neophodno je precizno praćenje nadomjesne terapije analizom koagulacije (aktivnost plazmatskog FVIII).

Profilaksa

Za dugoročnu profilaksu u bolesnika s teškom hemofilijom A uobičajena doza iznosi 20 do 40 IU FVIII po kg tjelesne težine u intervalima od 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, posebice u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći intervali ili više doze.

Pedijatrijska populacija s hemofilijom A

Doziranje u hemofiliji A u djece i adolescenata u dobi < 18 godina temelji se na tjelesnoj težini te je stoga najčešće jednako doziranju za odrasle. U nekim slučajevima mogu biti potrebni kraći razmaci doziranja ili veće doze. Učestalost primjene treba uvijek određivati prema kliničkoj učinkovitosti u pojedinom slučaju.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze za starije osobe.