

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voncento 250 UI FVIII / 600 UI FVW (5 ml solvent) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Voncento 500 UI FVIII / 1200 UI FVW (10 ml solvent) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Voncento 500 UI FVIII / 1200 UI FVW (5 ml solvent) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Voncento 1000 UI FVIII / 2400 UI FVW (10 ml solvent) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Voncento 250 UI FVIII / 600 UI FVW pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține nominal:

- 250 UI* factor uman de coagulare VIII** (FVIII)
- 600 UI*** factor uman von Willebrand** (FVW)

După reconstituire cu 5 ml de solvent, soluția conține FVIII 50 UI/ml și FVW 120 UI/ml.

Voncento 500 UI FVIII / 1200 UI FVW pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține nominal:

- 500 UI* factor uman de coagulare VIII** (FVIII)
- 1200 UI*** factor uman von Willebrand** (FVW)

După reconstituire cu 10 ml de solvent, soluția conține FVIII 50 UI/ml și FVW 120 UI/ml.

Voncento 500 UI FVIII / 1200 UI FVW pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține nominal:

- 500 UI* factor uman de coagulare VIII** (FVIII)
- 1200 UI*** factor uman von Willebrand** (FVW)

După reconstituire cu 5 ml de solvent, soluția conține FVIII 100 UI/ml și FVW 240 UI/ml.

Voncento 1000 UI FVIII / 2400 UI FVW pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Un flacon de pulbere conține nominal:

- 1000 UI* factor uman de coagulare VIII** (FVIII)
- 2400 UI*** factor uman von Willebrand** (FVW)

După reconstituire cu 10 ml de solvent, soluția conține FVIII 100 UI/ml și FVW 240 UI/ml.

Excipient cu efect cunoscut:

Voncento conține aproximativ 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

* Potența FVIII (UI) este determinată prin utilizarea testului cromogenic din Farmacopeea Europeană. Activitatea FVIII specifică a Voncento, înainte de adăugarea stabilizatorului, este de aproximativ 70 UI de FVIII/mg proteină.

** produs din plasma donatorilor umani

*** Activitatea FVW este determinată utilizând Standardul OMS pentru FVW. Activitatea FVW specifică a Voncento, înainte de adăugarea stabilizatorului, este de aproximativ 100 UI de FVW/mg proteină.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.
Pulbere albă și solvent limpede, incolor pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Voncento poate fi utilizat la pacienți de orice vârstă.

Boala Von Willebrand (BVW)

Profilaxia și tratamentul hemoragiilor sau al sângerărilor în urma intervențiilor chirurgicale la pacienți cu BVW, când tratamentul cu desmopresină în monoterapie (DDAVP) este ineficace sau contraindicat.

Hemofilia A (deficit congenital de factor de coagulare VIII)

Profilaxia și tratamentul sângerărilor la pacienții cu hemofilie A.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul pacienților diagnosticați cu boala Von Willebrand (BVW) sau hemofilie A trebuie supravegheat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul tulburărilor de hemostază.

Decizia privind utilizarea medicamentului în ambulatoriu la pacienții cu BVW și cu hemofilie A trebuie luată de către medicul curant care trebuie să aibă certitudinea că este asigurată o instruire corespunzătoare și utilizarea este reevaluată la intervale de timp.

Raportul dintre FVIII:C și FVW:RCo într-un flacon este de aproximativ 1:2,4.

Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului se recomandă determinarea adecvată a nivelurilor de factor VIII, cu scopul de a ghida stabilirea dozei care trebuie administrată și a frecvenței de repetare a perfuziilor. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate fi diferit de la un pacient la altul, aceștia putând avea valori diferite ale timpului de înjumătățire plasmatică și niveluri diferite de recuperare. La pacienții subponderali sau supraponderali poate fi necesară ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală. În special în cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă o monitorizare precisă a terapiei de substituție prin intermediul testelor de coagulare (activitatea plasmatică a factorului VIII).

Doze

Boala von Willebrand

Este important să se calculeze doza utilizând numărul de UI de FVW:RCo specificat.

În general, 1 UI/kg FVW:RCo crește concentrația plasmatică a FVW:RCo cu 0,02 UI/ml (2%).

Trebuie atinse concentrații plasmatice de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60%) și de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%).

Tratament la nevoie

De regulă, pentru realizarea hemostazei, sunt recomandate valori de 40-80 UI/kg pentru factorul von Willebrand (FVW:RCo), echivalent cu 20-40 UI FVIII:C/kg greutate corporală.

Poate fi necesară o doză inițială de 80 UI/kg FVW:RCo, în special la pacienții diagnosticați cu boală von Willebrand de tip 3, la care menținerea concentrațiilor adecvate poate solicita doze mai mari decât la alte tipuri de boală von Willebrand.

Prevenirea hemoragiei în caz de intervenție chirurgicală

Pentru prevenirea sângerării în exces în timpul sau după intervențiile chirurgicale, tratamentul trebuie început cu 1 până la 2 ore înainte de procedura chirurgicală.

Se recomandă readministrarea unei doze corespunzătoare la intervale de 12-24 ore. Doza și durata tratamentului depind de starea clinică a pacientului, de tipul și severitatea sângerării și de valorile concentrațiilor plasmaticice de FVW:RCo și FVIII:C.

În cazul în care se administrează medicamente care conțin FVIII și factor von Willebrand, medicul curant trebuie să aibă în vedere că tratamentul continuat poate determina o creștere excesivă a FVIII:C. După 24-48 ore de tratament, pentru a evita creșterea în exces a FVIII:C, trebuie să se ia în considerare reducerea dozelor și/sau prelungirea intervalului dintre doze sau utilizarea unui medicament cu FVW care conține o concentrație mică de FVIII (vezi pct. 5.2).

Tratament profilactic

Pentru profilaxia de lungă durată la pacienții cu boala von Willebrand, trebuie avută în vedere o doză de 25-40 UI FVW:RCo/kg cu o frecvență de 1-3 ori pe săptămână. La pacienții cu sângerări gastrointestinale sau cu menorigie pot fi necesare intervale mai reduse între doze sau doze mai ridicate. Doza și durata tratamentului depind de starea clinică a pacientului, precum și de concentrațiile plasmaticice de FVW:RCo și FVIII:C.

Copii și adolescenți cu boala von Willebrand

Tratamentul sângerărilor

De regulă, pentru tratarea unei sângerări la copii și adolescenți se recomandă 40-80 UI/kg de factor von Willebrand (FVW:RCo), echivalent cu 20-40 UI FVIII:C/kg.

Tratament profilactic

Pacienți cu vârsta de 12-18 ani: dozele se bazează pe aceleași recomandări ca pentru adulți.

Pacienți cu vârsta < 12 ani: pe baza rezultatelor provenite dintr-un studiu clinic în care s-a demonstrat că la copiii cu vârsta sub 12 ani expunerea la FVW era mai redusă, trebuie avut în vedere un interval al dozelor profilactice de 40-80 UI FVW:RCo/kg de 1-3 ori pe săptămână (vezi pct. 5.2).

Doza și durata tratamentului depind de starea clinică a pacientului, precum și de concentrațiile plasmaticice de FVW:RCo și FVIII:C.

Hemofilia A

Este important să se calculeze doza utilizând numărul de UI de FVIII:C specificat.

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului factorului VIII, de localizarea și amploarea sângerării și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în Unități Internaționale (UI), care sunt în conformitate cu actualul concentrat standard OMS pentru medicamentele care conțin factorul VIII.

Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie ca procentaj (relativ la plasma umană normală), fie preferabil în Unități Internaționale (conform Standardului Internațional pentru factorul VIII în plasmă).

1 UI de activitate plasmatică a factorului VIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII dintr-un mililitru de plasmă umană normală.

Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII are la bază concluziile empirice că 1 Unitate Internațională (UI) de factor VIII/kg corp ridică activitatea factorului VIII din plasmă cu aproximativ 2% din activitatea normală (recuperare *in vivo* 2 UI/dl). Doza necesară este determinată prin utilizarea următoarei formule:

Unități necesare = greutate corporală [kg] x creșterea dorită a factor VIII [% sau UI/dl] x 0,5.

Cantitatea care urmează a fi administrată și frecvența administrării trebuie întotdeauna evaluate în funcție de eficacitatea clinică pentru fiecare caz în parte.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub valoarea dată a activității în plasmă (exprimată în procente față de normal sau în UI/dl) în perioada respectivă. Următorul tabel poate fi utilizat ca ghid pentru stabilirea dozelor în episoadele hemoragice și intervențiile chirurgicale:

Gradul hemoragiei/tipul intervenției chirurgicale	Concentrația necesară de Factor VIII (% sau UI/dl)	Frecvența administrării (ore)/durata terapiei (zile)
Hemoragie		
Hemartroză incipientă, sângerări musculare sau sângerări orale	20-40	Administrarea perfuziei se repetă la intervale de 12-24 ore, cel puțin 1 zi, până când episodul hemoragic indicat de durere se remite sau se obține vindecarea.
Hemartroză extinsă, sângerări musculare sau hematom	30-60	Administrarea perfuziei se repetă la intervale de 12-24 ore pentru 3-4 zile sau mai mult, până când durerea și dizabilitatea acută se remit.
Hemoragii ce pun viața în pericol	60-100	Administrarea perfuziei se repetă la intervale de 8-24 ore, până când episodul acut este rezolvat.
Intervenție chirurgicală		
Intervenție chirurgicală minoră, incluzând extracțiile dentare	30-60	Administrarea perfuziei se repetă la intervale de 24 ore, timp de cel puțin 1 zi, până când se obține vindecarea.
Intervenție chirurgicală majoră	80-100 (pre și postoperator)	Administrarea perfuziei se repetă la intervale de 8-24 ore până la cicatrizare, apoi terapia se continuă pentru cel puțin alte 7 zile pentru a menține activitatea factorului VIII de 30% până la 60% (UI/dl).

Tratament profilactic

Pentru o profilaxie de lungă durată la pacienții cu hemofilia A severă, dozele uzuale recomandate sunt de 20 până la 40 UI de factor VIII/kg corp administrate la interval de 2 până la 3 zile. În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale mai scurte între doze sau doze mai mari.

Copii și adolescenți cu hemofilia A

La copiii și adolescenții cu vârsta < 18 ani, cu hemofilia A, schema de tratament se bazează pe greutatea corporală și, prin urmare, are la bază, în general, aceleași recomandări ca și la adulți. În unele cazuri pot fi necesare intervale mai reduse între doze sau doze mai ridicate. Frecvența administrării trebuie să țină cont întotdeauna de eficacitatea clinică pentru fiecare caz în parte.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4,8 și 5.2..

Vârșnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei pentru vârstnici.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Instrucțiunile de reconstituire a medicamentului înainte de administrare sunt prezentate la pct. 6.6. Medicamentul reconstituit trebuie injectat/perfuzat lent, intravenos, cu o viteză confortabilă pentru pacient.

Viteza cu care se administrează injecția sau perfuzia nu trebuie să depășească 6 ml pe minut. Pacientul trebuie monitorizat pentru orice reacție imediată. În cazul în care apare orice reacție care poate avea legătură cu administrarea Voncento, viteza cu care este administrată perfuzia trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită, după cum necesită starea clinică a pacientului (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitatea

Se recomandă cu fermitate ca de fiecare dată când se administrează Voncento unui pacient, să se înregistreze numele și numărul de lot al medicamentului cu scopul de a păstra o legătură dintre pacient și lotul de medicament.

Hipersensibilitatea

Reacțiile de hipersensibilitate de tip alergic sunt posibile. Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să contacteze medicul. Pacienții trebuie informați asupra semnelor incipiente ale reacțiilor de hipersensibilitate care includ: urticarie simplă sau generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie. În caz de șoc, trebuie avute în vedere standardele medicale curente pentru tratamentul acestuia.

Siguranța virală

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor care rezultă din utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană cuprind selecția donatorilor, evaluarea donațiilor individuale și a băncilor de plasmă pentru markeri specifici ai infecției și includerea măsurilor eficiente de fabricare pentru dezactivarea/indepărtarea virusurilor. Cu toate acestea, când sunt administrate medicamente derivate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a agenților infecțioși nu poate fi total exclusă. Aceasta se aplică și virusurilor necunoscute, celor nou apărute și altor agenți patogeni.

Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) și pentru virusul neîncapsulat al hepatitei A (VHA).

Măsurile luate pot avea o valoare limitată față de virusurile neîncapsulate cum este parvovirusul B19.

Infecția cu parvovirus B19 poate fi gravă la gravide (infecție fetală) și la persoanele cu imunodeficiență sau eritropoieză crescută (de exemplu, anemie hemolitică).

Se recomandă luarea în considerare a vaccinării corespunzătoare (hepatita A și B) a pacienților cărora li se administrează în mod regulat/repetat medicamente care conțin Factor VIII/FVW derivate din plasmă umană.

Boala von Willebrand

Există riscul de producere de evenimente trombotice, în special la pacienții cu factori de risc cunoscuți, clinici și paraclinici. Prin urmare, pacienții la risc trebuie monitorizați pentru semnele incipiente de tromboză. Conform recomandărilor curente, trebuie instituită profilaxia tromboembolismului venos.

La utilizarea medicamentelor care conțin FVW și FVIII, medicul curant trebuie să cunoască faptul că un tratament prelungit poate cauza creșterea în exces a FVIII:C. La pacienții tratați cu medicamente care conțin FVW și FVIII, concentrațiile plasmatice de FVIII:C trebuie monitorizate pentru a evita concentrațiile plasmatice crescute prelungite de FVIII:C care pot spori riscul de evenimente trombotice și trebuie luate în considerare măsuri terapeutice antitrombotice (vezi și pct. 5.2).

La pacienții diagnosticați cu boală Von Willebrand, în special la pacienții diagnosticați cu boală Von Willebrand de tip 3, pot să apară anticorpi neutralizanți (inhibitori) ai FVW. Dacă valorile așteptate de activitate plasmatică a FVW:RCo nu sunt atinse sau dacă sângerarea nu este controlată cu o doză adecvată pentru acel caz, trebuie efectuat un test corespunzător pentru a determina dacă este prezent inhibitorul FVW. La pacienții la care au fost determinate valori crescute ale inhibitorului, terapia poate fi ineficace și de asemenea poate conduce la reacții anafilactice și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

Hemofilia A

Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt de obicei imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII și sunt măsurate în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 de zile de expunere dar continuă pe toată durata vieții, cu toate că riscul este mai puțin frecvent.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfelcazurile cu inhibitori în titru scăzut prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

Evenimente cardiovasculare

La pacienții la care există factori de risc cardiovascular, terapia de substituție cu FVIII poate crește riscul cardiovascular.

Complicații asociate cateterului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

Conținutul de sodiu

Mărimile de ambalaj cu 250 UI/600 UI (5 ml solvent) și 500 UI/1200 UI (5 ml solvent): conțin sodiu până la 14,75 mg (0,64 mmol) per flacon, echivalent cu 0,74% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Mărimile de ambalaj cu 500 UI/1200 UI (10 ml solvent) și 1000 UI/2400 UI (10 ml solvent): conțin sodiu până la 29,50 mg (1,28 mmol) per flacon, echivalent cu 1,48% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Copii și adolescenți

Avertismentele și precauțiile prezentate sunt valabile atât pentru adulți, cât și pentru copii și adolescenți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu a fost studiată interacțiunea FVW și FVIII cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu au fost efectuate la animale studii cu Voncento care să evalueze efectele asupra funcției de reproducere.

Boala von Willebrand

Experiența în tratamentul gravidelor sau al femeilor care alăptează nu este disponibilă. Voncento trebuie administrat la femeile cu deficit de FVW care sunt gravide sau care alăptează doar dacă este indicat în mod clar, luându-se în considerare și faptul că nașterea reprezintă un risc crescut de evenimente hemoragice la aceste paciente.

Hemofilia A

Pe baza faptului că prevalența hemofiliei A este rară la femei, nu există experiență privind tratamentul pe perioada sarcinii și alăptării.

Prin urmare, Voncento trebuie utilizat pe perioada sarcinii și alăptării doar dacă este indicat în mod clar.

Fertilitatea

Nu există date disponibile referitoare la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Voncento nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În timpul tratamentului cu Voncento pot să apară următoarele reacții adverse: hipersensibilitate sau reacții alergice, evenimente tromboembolice, pirexie, cefalee, disgeuzie și valori anormale ale testelor funcționale hepatice. În plus, pacienții pot dezvolta inhibitori de FVIII și FVW.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe.

Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă*	Frecvența
Tulburări hematologice și limfatic	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA)** Foarte frecvente (PNA)**
	Inhibare a factorului VW	Cu frecvență necunoscută***
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (inclusiv tahicardie, durere toracică, disconfort toracic și dorsalgi)	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie	Puțin frecvente
Tulburări vasculare	Eveniment tromboembolic	Puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie Cefalee	Frecvente Foarte frecvente
Investigații diagnostice	Valori anormale ale funcției hepatice	Puțin frecvente

*Reacții adverse considerate în legătură cu administrarea Voncento

** Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

***Observate pe parcursul monitorizării după punerea pe piață (post-marketing), nu au fost observate în studiile clinice

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate (reacții alergice)

Au fost observate hipersensibilitate sau reacții alergice (care pot include: angioedem, arsuri și înțepături la nivelul locului de administrare a perfuziei, frisoane, eritem facial tranzitoriu, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică (inclusiv durere la nivelul toracelui și disconfort toracic), dorsalgie, parestezii, vărsături, wheezing) care, în unele cazuri, pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Inhibare a FVIII

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu Voncento, vezi pct. 5.1. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se poate manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

Inhibare a FVW

Pacienții cu BVW, îndeosebi de tip 3, pot dezvolta anticorpi neutralizanți (inhibitori) ai FVW. Dacă apar astfel de inhibitori, acest lucru se va manifesta ca un răspuns clinic inadecvat. Respectivii anticorpi precipită și pot apărea concomitent cu reacțiile anafilactice. Astfel, pacienții care manifestă o reacție anafilactică trebuie evaluați pentru dezvoltarea inhibitorilor. În toate aceste cazuri, se recomandă să fie contactat un centru specializat în hemofilie.

Evenimente tromboembolice

La pacienții cu BVW, există riscul apariției evenimentelor tromboembolice, în special la pacienții cu factori de risc cunoscuți, clinici sau de laborator. La pacienții tratați cu medicamente care conțin FVIII și FVW, valorile de activitate plasmatică excesive și prelungite ale FVIII:C pot intensifica riscul evenimentelor trombotice (vezi și pct. 4.4).

Pentru siguranță în ceea ce privește agenții transmisibili, vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți să fie aceleași ca în cazul adulților.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cinci cazuri de supradozaj au fost raportate în cadrul studiilor clinice. Nicio reacție adversă nu a fost asociată cu aceste raportări.

În caz de supradozaj major, riscul de evenimente tromboembolice nu poate fi exclus, în special la pacienții cu BVW.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factori de coagulare a sângelui, factorul von Willebrand și factorul de coagulare VIII în asociere, Codul ATC: B02BD06

Boala von Willebrand

FVW derivat din plasma umană administrat exogen se comportă în același fel ca și FVW endogen.

Administrarea FVW permite corectarea tulburărilor hemostatice prezente la pacienții diagnosticați cu deficit de FVW (boala Von Willebrand) la două niveluri:

- FVW restabilește adeziunea trombocitului la nivelul subendoteliului vascular în locul unde a avut loc leziunea vasculară (deoarece se leagă atât de subendoteliul vascular, cât și de membrana trombocitului), asigurând hemostaza primară, indicată prin scurtarea timpului de sângerare. Acest efect are loc imediat și este cunoscut că depinde în mare măsură de nivelul de polimerizare al proteinei.
- FVW produce o corecție întârziată a deficitului de FVIII asociat. Administrat intravenos, FVW se leagă de FVIII endogen (care este produs în mod normal de către pacient) și, prin stabilizarea acestui factor, se evită degradarea rapidă a acestuia. Datorită acestui fapt, administrarea factorului FVW pur (medicament care conține FVW cu o concentrație mică de FVIII) restabilește valoarea normală de FVIII:C ca efect secundar, după prima perfuzie, cu o mică întârziere.
- Administrarea unui medicament care conține FVIII:C și FVW restabilește valoarea normală a FVIII:C imediat după prima perfuzie.

Hemofilia A

FVIII derivat din plasma umană administrat exogen se comportă în același fel ca și FVIII endogen.

Complexul FVIII/FVW constă în două molecule (FVIII și FVW) cu funcții fiziologice diferite. Când este perfuzat la un pacient hemofilic, FVIII se leagă de FVW prezent în sistemul circulator al pacientului.

FVIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factorul X activat. Factorul X activat convertește protrombina în trombină. Trombina convertește apoi fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag. Hemofilia A este definită ca o tulburare a coagulării sângelui, cu transmitere ereditară, dependentă de sexul pacientului, cauzată de valori scăzute ale factorului VIII și se manifestă prin sângerări profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie spontan, fie ca rezultat al traumelor accidentale sau intervențiilor chirurgicale. Prin terapia de înlocuire, valoarea activității plasmatice a FVIII este crescută, permițând, prin urmare, corectarea temporară a deficitului factorului și corectarea tendinței de sângerare.

De remarcat că rata anuală de sângerare (ABR) nu este comparabilă între diferitele concentrații de factori și între diferite studii clinice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Boala von Willebrand

Farmacocinetica medicamentului Voncento a fost evaluată la pacienții diagnosticați cu BVW în momentul când sângerarea nu era prezentă.

Pe baza unui studiu farmacocinetic cu 12 subiecți cu BVW ≥ 12 ani, au fost observate următoarele caracteristici farmacocinetice pentru FVW:RCo, FVW:Ag, FVW:CB și FVIII:C:

parametru	VWF:RCo			VWF:Ag			VWF:CB			FVIII:C		
	N	mediană	interval	N	mediană	interval	N	mediană	interval	N	mediană	interval
Recuperare treptată (UI/ml)/(UI/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
Timp de înjumătățire (h)	8	11,53	6,05-35,10	12	18,39	11,41-27,01	12	14,54	9,36-25,10	10	23,65	7,69-57,48
ASC ₀₋₇₂ (h*UI/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
TMR (h)	8	13,25	8,59-25,45	12	24,57	15,28-33,60	12	18,74	11,61-28,57	10	36,57	15,62-85,14
C _{max} (UI/ml)	12	1,48	0,93-3,36	12	2,04	1,52-3,66	12	1,60	1,04-2,66	12	1,00	0,57-1,32
T _{max} (h)	12	0,25	0,25-1,03	12	0,25	0,25-1,00	12	0,25	0,25-1,00	12	1,00	0,25-30,00
C _{min} (UI/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
Clearance total (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

ASC = aria de sub curbă; C_{max} = concentrația plasmatică maximă; C_{min} = concentrația plasmatică minimă; UI= unități internaționale; TMR= timpul mediu de remanență, N = numărul de subiecți; t_{max} = timpul până la atingerea concentrației maxime; V_{ss}= volumul de distribuție la starea de echilibru; FVW:Ag = factor von Willebrand:antigen; FVW:CB = factor von Willebrand:legare decolagen; FVW:RCo = factor von Willebrand:cofactor ristocetină, FVIII:C = factor VIII:coagulant.

Conținutul relativ de multimeri de FVW cu MMM (masă moleculară mare) din Voncento este în medie de 86% comparativ cu plasma umană normală.

Hemofilia A

Farmacocinetica medicamentului Voncento a fost evaluată la pacienții diagnosticați cu hemofilie A în momentul în care sângerarea nu era prezentă.

Pe baza unui studiu farmacocinetic la 16 subiecți cu hemofilie A, cu vârsta ≥ 12 ani, au fost observate următoarele caracteristici farmacocinetice pentru FVIII:C:

	FVIII:C
--	----------------

parametru	N	mediană	interval
Recuperare treptată (UI/ml)/(UI/kg)	16	0,021	0,011-0,032
Timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare (h)	16	13,74	8,78-18,51
ASC ₀₋₄₈ (h*UI/ml)	16	13,09	7,04-21,79
TMR (h)	16	16,62	11,29-26,31
C _{max} (UI/ml)	16	1,07	0,57-1,57
T _{max} (h)	16	0,50	0,42-4,03
C _{min} (UI/ml)	16	0,06	0,02-0,11
Clearance total (ml/(h*kg))	16	3,82	2,30-7,11
V _{ss} (ml/kg)	16	61,2	35,1-113,1

ASC = aria de sub curbă; C_{max} = concentrația plasmatică maximă; C_{min} = concentrația plasmatică minimă; UI = unități internaționale; TMR = timpul mediu de remanență; N = numărul de subiecți; t_{max} = timpul până la atingerea concentrației maxime; V_{ss} = volumul de distribuție la starea de echilibru; FVW:C = factor von Willebrand:coagulant.

Copii și adolescenți

Boala von Willebrand

Datele farmacocinetice la pacienți cu boala von Willebrand sunt extrem de similare cu cele observate la pacienții adulți.

Parametrii farmacocinetici ai unei doze unice de 80 UI FVW:RCo/kg au fost evaluați la copii cu vârsta sub 12 ani cu boala von Willebrand severă (vezi Tabelul de mai jos). După administrarea perfuziei, concentrațiile maxime ale markerilor FVW (FVW:RCo, FVW:Ag și FVW:CB) și FVIII:C au fost atinse imediat, cu o valoare mediană aIR (recuperare treptată) de 0,012-0,016 (UI/ml) (UI/kg) pentru markerii FVW și 0,018-0,020 (UI/ml) (UI/kg) pentru FVIII:C. Timpul median de înjumătățire plasmatică (t_{1/2}) prin eliminare al markerilor FVW a fost între 10,00 și 13,48 ore, iar FVIII:C a avut un timp de înjumătățire plasmatică (t_{1/2}) mai lung, între 18,40 și 19,54 ore, datorită unui efect de platou care poate reprezenta efectul net al scăderii concentrațiilor de FVIII exogen asociat cu creșterea concentrațiilor de FVIII endogen. Parametrii farmacocinetici în urma evaluării farmacocinetice repetate au fost similari cu cei observați în cadrul farmacocineticii inițiale. Expunerea la Voncento și disponerea au fost comparabile între subiecții < 6 ani și cei cu vârsta de 6-12 ani.

Parametrii farmacocinetici inițiali ai FVW și FVIII:C ajustați la momentul de referință la subiecții < 6 ani (N=9) și la cei cu vârsta de 6-12 ani (N=5)

parametru	VWF:RCo				VWF:Ag				VWF:CB				FVIII:C			
	N	mediană (interval)	N	mediană (interval)	N	mediană (interval)	N	mediană (interval)	N	mediană (interval)	N	mediană (interval)	N	mediană (interval)	N	mediană (interval)
	<6 ani		6-12 ani		<6 ani		6-12 ani		<6 ani		6-12 ani		<6 ani		6-12 ani	
Recuperare treptată (UI/ml)/(UI/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)
Timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare (h)	5	13,48 (4,13- 22,44)	3	11,20 (8,55- 11,59)	8	11,15 (7,72- 22,36)	5	11,00 (8,61- 12,14)	8	10,53 (6,08- 15,44)	5	10,00 (7,20- 12,11)	4	19,54 (17,96- 20,70)	3	11,40 (7,05- 32,61)
ASC ₀₋₇₂ (h*UI/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)
TMR (h)	5	16,68 (4,36- 32,74)	3	12,99 (8,48- 13,03)	8	13,31 (9,03- 31,68)	5	13,26 (11,06- 15,72)	8	12,87 (7,17- 20,96)	5	11,70 (9,19- 15,22)	4	25,78 (23,87- 28,42)	3	15,92 (6,63- 44,40)
C _{max} (UI/ml)	9	1,06 (0,69- 1,35)	5	1,30 (0,71- 1,34)	9	1,66 (1,22- 1,92)	5	1,79 (1,44- 2,50)	9	1,44 (1,13- 1,93)	5	1,28 (1,23- 1,83)	8	0,71 (0,46- 1,46)	5	0,57 (0,33- 0,96)
T _{max} (h)	9	0,55 (0,50- 0,62)	5	0,58 (0,50- 0,60)	9	0,55 (0,50- 0,62)	5	0,58 (0,50- 0,60)	9	0,55 (0,50- 0,62)	5	0,58 (0,50- 0,60)	8	0,58 (0,50- 22,52)	5	0,58 (0,50- 0,60)
Clearance total (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)

ASC = aria de sub curbă; C_{max} = concentrația plasmatică maximă; UI = unități internaționale; TMR = timpul mediu de remanență; N = numărul de subiecți; t_{max} = timpul până la atingerea concentrației maxime; V_{ss} = volumul de distribuție la starea de echilibru; VWF:Ag = factor von Willebrand:antigen; VWF:CB = factor von Willebrand:legare de colagen; VWF:RCo = factor von Willebrand:cofactor ristocetină; FVW:C = factor von Willebrand:coagulant.

Hemofilia A

Farmacocinetica(FC) unei doze unice de 500 UI FVIII/kg corp a fost evaluată la 31 de pacienți copii, cu vârsta mai mică de 12 ani, cu Hemofilia A (vezi tabelul de mai jos). După administrarea perfuziei, concentrațiile de vârf ale FVIII:C au fost atinse imediat cu o valoare mediană IR de aproximativ 0,016 (UI/ml)/(UI/kg) pentru FVIII:C. Valoarea mediană a t_{1/2} de eliminare pentru FVIII:C a fost de aproximativ 10 ore. Parametrii FC de la evaluări FC repetate au fost similari cu cei din analiza FC inițială. Expunerea la Voncento și disponerea medicamentului au fost comparabile între grupul de pacienți cu vârsta <6 ani și grupul de pacienți cu vârsta 6-12 ani.

Parametrii FC inițiali ajustați în funcție de valorile de la momentul inițial pentru FVIII:C, la pacienți cu vârsta <6 ani (N=15) și 6-12 ani (N=16)

parametru	FVIII:C					
	N	mediană	interval	N	mediană	interval
	<6 ani			6-12 ani		
Recuperare treptată (UI/ml)/(UI/kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare (h)	15	9,62	7,75-18,20	16	10,00	8,89-12,50
ASC ₀₋₄₈ (h*UI/ml)	15	8,23	3,96-11,04	16	9,90	6,17-17,62
TMR (h)	15	13,51	7,95-17,38	16	13,89	12,11-17,07
C _{max} (UI/ml)	15	0,75	0,46-0,94	16	0,84	0,51-1,21
T _{max} (h)	15	0,58	0,53-0,58	16	0,58	0,50-1,00
Clearance total (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

ASC = aria de sub curbă; C_{max} = concentrația plasmatică maximă; C_{min} = concentrația plasmatică minimă; UI = Unități Internaționale; TMR = timpul mediu de remanență; N = numărul de subiecți; t_{max} = timpul până la concentrația maximă; V_{ss} = volumul de distribuție la starea de echilibru; FVIII:C = Factor VIII: Coagulant

5.3 Date preclinice de siguranță

Voncento conține FVIII și FVW ca substanțe active, derivate din plasma umană și care acționează similar constituenților plasmatici endogeni. Nu pot fi efectuate în mod rezonabil studii preclinice cu administrarea de doze repetate (toxicitatea după doze repetate, carcinogenitatea și mutageneza) pe modelele animale convenționale din cauza dezvoltării anticorpilor la proteinele umane heterologe.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Clorură de calciu
Albumină umană
Clorură de sodiu
Citrat de sodiu
Sucroză
Trometamol

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, diluanți sau solvenți, cu excepția celor menționate la pct. 6.1.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Stabilitatea chimică și fizică a medicamentului gata de utilizare a fost demonstrată timp de 8 ore la temperatura camerei (maxim 25°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare în momentul utilizării și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela. A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Voncento 250 UI FVIII / 600 UI FVW pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pulbere (250 UI/600 UI) într-un flacon (sticlă tip I), cu un dop (de cauciuc), un disc (de plastic) și capsă (de aluminiu).

5 ml solvent într-un flacon (sticlă tip I), cu un dop (de cauciuc), un disc (de plastic) și capsă (de aluminiu).

Un ambalaj conține:

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20

O cutie interioară ce conține:

1 seringă de unică folosință cu capacitatea de 10 ml

1 set pentru puncție venoasă

2 tampoane cu alcool medicinal

1 plasture nesteril

Voncento 500 UI FVIII / 1200 UI FVW pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pulbere (500 UI/1200 UI) într-un flacon (sticlă tip I), cu un dop (de cauciuc), un disc (de plastic) și capsă (de aluminiu).

10 ml solvent într-un flacon (sticlă tip I), cu un dop (de cauciuc), un disc (de plastic) și capsă (de aluminiu).

Un ambalaj conține:

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu 10 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20

O cutie interioară ce conține:

1 seringă de unică folosință cu capacitatea de 10 ml

1 set pentru puncție venoasă

2 tampoane cu alcool medicinal

1 plasture nesteril

Voncento 500 UI FVIII / 1200 UI FVW pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pulbere (500 UI/1200 UI) într-un flacon (sticlă tip I), cu un dop (de cauciuc), un disc (de plastic) și capsă (de aluminiu).

5 ml solvent într-un flacon (sticlă tip I), cu un dop (de cauciuc), un disc (de plastic) și capsă (de aluminiu).

Un ambalaj conține:

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20

O cutie interioară ce conține:

1 seringă de unică folosință cu capacitatea de 10 ml

1 set pentru puncție venoasă

2 tampoane cu alcool medicinal

1 plasture nesteril

Voncento 1000 UI FVIII / 2400 UI FVW pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Pulbere (1000 UI/2400 UI) într-un flacon (sticlă tip I), cu un dop (de cauciuc), un disc (de plastic) și capsă (de aluminiu).

10 ml solvent într-un flacon (sticlă tip I), cu un dop (de cauciuc), un disc (de plastic) și capsă (de aluminiu).

Un ambalaj conține:

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu 10 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20

O cutie interioară ce conține:

1 seringă de unică folosință cu capacitatea de 10 ml

1 set pentru puncție venoasă

2 tampoane cu alcool medicinal

1 plasture nesteril

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.



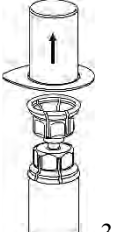
6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare




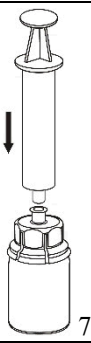
Instrucțiuni generale

Soluția preparată trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. După filtrare/extragere (vezi mai jos), înainte de administrare, medicamentul reconstituit trebuie verificat vizual pentru observarea particulelor mici sau a modificărilor de culoare. Nu utilizați soluția dacă este vizibil tulbure sau dacă conține flocoane sau particule. Reconstituirea și extragerea trebuie să se desfășoare în condiții de asepsie.



Reconstituire

Aduceți solventul la temperatura camerei. Asigurați-vă că sunt înlăturate capacele protectoare ale flaconului cu pulbere și al flaconului cu solvent și dopurile de cauciuc sunt curățate cu o soluție antiseptică și uscate înainte de a deschide ambalajul Mix2Vial.

 1	1. Deschideți ambalajul Mix2Vial prin îndepărtarea capacului. Nu scoateți Mix2Vial din blister!
 2	2. Așezați flaconul cu solvent pe o suprafață netedă, curată și țineți flaconul strâns. Luați Mix2Vial împreună cu blisterul și împingeți acul adaptorului albastru drept în jos , prin dopul flaconului cu solvent.
 3	3. Înlăturați cu atenție blisterul setului Mix2Vial, ținând de margine și trăgând vertical , în sus. Asigurați-vă că trageți numai blisterul, nu și setul Mix2Vial.

 <p>4</p>	<p>4. Așezați flaconul cu medicament pe o suprafață netedă, tare. Întoarceți flaconul cu solvent împreună cu setul Mix2Vial atașat și împingeți acul adaptorului transparent drept în jos, prin dopul flaconului cu substanță activă. Solventul va curge automat în flaconul cu medicament.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Apucați cu o mână partea care conține medicamentul a setului Mix2Vial și cu cealaltă parte cu solvent și deșurubați setul cu atenție în sens antiorar, în două părți, pentru a evita formarea excesivă de spumă când se dizolvă medicamentul. Aruncați flaconul cu solvent, împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial atașat.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Agitați cu blândețe flaconul care conține medicamentul cu adaptorul transparent atașat, până când substanța se dizolvă complet. Nu scuturați.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Trageți aer într-o seringă goală, sterilă. În timp ce flaconul cu medicament este în poziție verticală, conectați seringă la fittingul Luer Lock al Mix2Vial înșurubând în sens orar. Injectați aer în flaconul cu medicament.</p>

Extragere și administrare

 <p>8</p>	<p>8. În timp ce țineți apăsat pistonul seringii, întoarceți invers sistemul și extrageți soluția în seringă, trăgând lent pistonul.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Acum soluția a fost transferată în seringă, țineți ferm corpul seringii (cu pistonul seringii îndreptat în jos) și deconectați de la seringă adaptorul transparent Mix2Vial deșurubând în sens antiorar.</p>

Pentru administrarea Voncento trebuie utilizat doar setul de administrare prevăzut deoarece poate surveni o eroare de tratament, ca urmare a adsorbției FVIII pe suprafața internă a unor dispozitive pentru injecție/perfuzie.

Dacă este necesară administrarea unor volume mari de Voncento, este posibilă introducerea mai multor flacoane de Voncento printr-un dispozitiv de perfuzare accesibil comercial (de exemplu, perfuzor pentru administrarea intravenoasă a medicamentelor). Totuși, în aceste cazuri, soluția de Voncento reconstituită inițial nu mai trebuie diluată.

Administrați soluția lent intravenos (vezi pct. 4.2), având grijă să vă asigurați că nu pătrunde sânge în seringă cu care administrați medicamentul.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 august 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 aprilie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI (LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) substanțelor biologice active

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3014 Bern
ELVEȚIA

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

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

• Eliberarea oficială a seriei

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
Cutie 250 UI/600UI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voncento 250 UI FVIII/600 UI FVW (5 ml solvent) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
factor uman de coagulare VIII/ factor uman von Willebrand

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

factor uman de coagulare VIII 250 UI
factor uman von Willebrand 600 UI

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alte componente: clorură de calciu, albumină umană, clorură de sodiu, citrat de sodiu, sucroză, trometamol. **Vezi prospectul pentru mai multe informații.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

1 flacon cu pulbere
1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile
1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20
O cutie interioară conține:
1 seringă de unică folosință de 10 ml
1 set pentru puncție venoasă
2 tampoane cu alcool medicinal
1 platură nesteril

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/857/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Voncento 250 UI/600 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
Flaconul cu pulbere 250 UI/600 UI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Voncento 250 UI FVIII/600 UI FVW pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Pentru utilizare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

factor de coagulare VIII 250 UI
factor von Willebrand 600 UI

6. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI Eticheta flaconului cu solvent 5 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
Cutie 500 UI/1200 UI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW (10 ml solvent) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/
perfuzabilă
factor uman de coagulare VIII/ factor uman von Willebrand

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

factor uman de coagulare VIII 500 UI
factor uman von Willebrand 1200 UI

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alte componente: clorură de calciu, albumină umană, clorură de sodiu, citrat de sodiu, sucroză,
trometamol. **Vezi prospectul pentru mai multe informații.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

1 flacon cu pulbere
1 flacon cu 10 ml apă pentru preparate injectabile
1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20
O cutie interioară conține:
1 seringă de unică folosință de 10 ml
1 set pentru puncție venoasă
2 tampoane cu alcool medicinal
1 platură nesteril

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/857/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Voncento 500 UI/1200 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
Flaconul cu pulbere 500 UI/1200 UI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Pentru utilizare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

factor de coagulare VIII 500 UI
factor von Willebrand 1200 UI

6. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI Eticheta flaconului cu solvent 10 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
Cutie 500 UI/1200 UI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voncento 500 UI FVIII /1200 UI FVW (5 ml solvent) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă factor uman de coagulare VIII/ factor uman von Willebrand

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

factor uman de coagulare VIII 500 UI
factor uman von Willebrand 1200 UI

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alte componente: clorură de calciu, albumină umană, clorură de sodiu, citrat de sodiu, sucroză, trometamol. **Vezi prospectul pentru mai multe informații.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20

O cutie interioară conține:

1 seringă de unică folosință de 10 ml

1 set pentru puncție venoasă

2 tampoane cu alcool medicinal

1 plasture nesteril

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/857/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Voncento 500 UI/1200 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
Flaconul cu pulbere 500 UI/1200 UI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI FVW pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Pentru utilizare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

factor de coagulare VIII 500 UI
factor von Willebrand 1200 UI

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CERE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
Eticheta flaconului cu solvent 5 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
Cutie 1000 UI/2400 UI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI FVW (10 ml solvent) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă factor uman de coagulare VIII/ factor uman von Willebrand

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

factor uman de coagulare VIII 1000 UI
factor uman von Willebrand 2400 UI

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alte componente: clorură de calciu, albumină umană, clorură de sodiu, citrat de sodiu, sucroză, trometamol. **Vezi prospectul pentru mai multe informații.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

1 flacon cu pulbere
1 flacon cu 10 ml apă pentru preparate injectabile
1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20
O cutie interioară conține:
1 seringă de unică folosință de 10 ml
1 set pentru puncție venoasă
2 tampoane cu alcool medicinal
1 platură nesteril

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/857/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Voncento 1000 UI/2400 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
Flaconul cu pulbere 1000 UI/2400 UI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI FVW pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Pentru utilizare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

factor de coagulare VIII 1000 UI
factor von Willebrand 2400 UI

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CERE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
Eticheta flaconului cu solvent 10 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
Cutia setului de administrare (cutia interioară)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Set de administrare

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

**Voncento 250 UI FVIII/600 UI FVW (solvent 5 ml) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/
perfuzabilă**
**Voncento 500 UI FVIII / 1200 UI FVW (solvent 10 ml) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/
perfuzabilă**
**Voncento 500 UI FVIII / 1200 UI FVW (solvent 5 ml) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/
perfuzabilă**
**Voncento 1000 UI FVIII / 2400 UI FVW (solvent 10 ml) pulbere și solvent pentru soluție
injectabilă/ perfuzabilă**
factor uman de coagulare VIII
factor uman von Willebrand

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Voncento și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Voncento
3. Cum să utilizați Voncento
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Voncento
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Voncento și pentru ce se utilizează

Medicamentul este fabricat din plasmă umană (partea lichidă a sângelui) și conține substanțele active denumite factor uman de coagulare VIII (FVIII) și factor uman von Willebrand (FVW).

Voncento este utilizat la pacienți de orice vârstă pentru prevenirea sau oprirea sângerării cauzate de lipsa FVW în boala von Willebrand (BVW) și de lipsa FVIII în hemofilia A. Voncento este utilizat numai atunci când tratamentul cu un alt medicament în monoterapie, desmopresină, este ineficace sau contraindicat.

FVW și FVIII sunt implicați în procesul de coagulare a sângelui. Lipsa oricărui factor înseamnă că sângele nu se coagulează cât ar trebui de repede și astfel există o tendință crescută de sângerare. Înlocuirea FVW și a FVIII cu ajutorul Voncento va restabili temporar mecanismele de coagulare.

Deoarece Voncento conține FVIII și FVW, este important de știut care factor este mai important pentru dumneavoastră. Dacă aveți hemofilia A, medicul dumneavoastră vă va prescrie Voncento cu numărul de unități de FVIII specificat. Dacă aveți BVW medicul dumneavoastră vă va prescrie Voncento cu numărul de unități de FVW specificat.

2 Ce trebuie să știți înainte să utilizați Voncento

Nu utilizați Voncento

- Dacă sunteți alergic la FVW sau la FVIII sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Trasabilitatea

Se recomandă cu fermitate ca de fiecare dată când se administrează Voncento unui pacient, să se înregistreze numele și numărul de lot al medicamentului cu scopul de a păstra o legătură dintre pacient și lotul de medicament.

Înainte să luați Voncento, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Reacțiile alergice (hipersensibilitate) sunt posibile. **În cazul în care apar aceste simptome de hipersensibilitate, trebuie să opriți imediat utilizarea medicamentului și să vă adresați medicului dumneavoastră.** Medicul dumneavoastră trebuie să vă informeze asupra **semnelor precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate.** Acestea includ: urticarie, erupție trecătoare pe piele generalizată, dificultăți la respirație, respirație șuierătoare, tensiune arterială mică și anafilaxie (o reacție alergică gravă care determină dificultate severă la respirație sau amețeli).
- Formarea **inhibitorilor (anticorpilor)** este o **complicație cunoscută care poate apărea în timpul tratamentului** cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu Voncento, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.
- Dacă vi s-a spus că aveți o boală cardiacă sau orice risc pentru boli de inima, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă, pentru administrarea Voncento, veți avea nevoie de un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), medicul dumneavoastră trebuie să ia în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecții locale, **prezența bacteriilor în sânge (bacteriemie) și formarea unui cheag de sânge în vasul sanguin (tromboză)** în care s-a introdus cateterul.
- Boala von Willebrand
Dacă aveți un risc cunoscut de producere de cheaguri de sânge, trebuie să fiți monitorizat pentru semnele precoce de tromboză (coagularea sângelui). Medicul dumneavoastră trebuie să vă administreze tratament pentru prevenirea trombozelor.

Siguranța virală

În cazul în care medicamentele sunt fabricate din sânge sau plasmă umană, sunt instituite anumite măsuri de către fabricant, pentru a preveni transmiterea de infecții la pacienți. Aceste măsuri includ:

- selectarea atentă a donatorilor de sânge și plasmă, pentru a se asigura excluderea persoanelor cu risc de purtător de infecții,
- testarea fiecărei donări și a rezervelor de plasmă, pentru semne ale prezenței virusurilor/infecțiilor,
- includerea unor etape în timpul procesării sângelui sau plasmăi care pot inactiva sau înlătura virusurile.

În ciuda acestor măsuri, atunci când se administrează medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii de infecții nu poate fi exclusă în totalitate. De asemenea, acest lucru este valabil în cazul oricăror virusuri necunoscute sau nou apărute sau al altor tipuri de infecții.

Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru așa-numitele „virusuri cu capsulă”, cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV, virusul care determină SIDA), virusul hepatitei B și C (care cauzează inflamația ficatului) și pentru „virusul fără capsulă” al hepatitei A (care, de asemenea, cauzează inflamația ficatului).

Măsurile luate pot avea o valoare limitată împotriva virusurilor fără capsulă, cum este parvovirusul B19.

Infecțiile cu parvovirusul B19 pot fi grave

- la gravide (deoarece există un risc de infecții ale copilului nenăscut) și
- la persoanele cu sistem imunitar slăbit sau cu producere crescută de celule roșii ale sângelui, datorată unor anumite tipuri de anemie (de exemplu siclemie sau anemie hemolitică).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați în considerare să fiți vaccinat împotriva hepatitei A și B, dacă vi se administrează în mod regulat/repetat medicamente cum este Voncento.

Copii și adolescenți

Avertismentele și precauțiile prezentate sunt valabile pentru copii și adolescenți.

Voncento împreună cu alte medicamente

- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- În timpul sarcinii și alăptării, Voncento trebuie administrat doar dacă este necesar în mod clar.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Voncento nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Voncento conține sodiu

Mărimile de ambalaj cu 250 UI/600 UI (5 ml solvent) și 500 UI/1200 UI (5 ml solvent) conțin sodiu până la 14,75 mg per flacon (principala componentă a sării de bucătărie). Aceasta este echivalent cu 0,74% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

Mărimile de ambalaj cu 500 UI/1200 UI (10 ml solvent) și 1000 UI/2400 UI (10 ml solvent) conțin sodiu până la 29,50 mg per flacon (principala componentă a sării de bucătărie). Aceasta este echivalent cu 1,48% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum să utilizați Voncento

Tratamentul dumneavoastră trebuie monitorizat de un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de coagulare a sângelui.

În situația în care medicul dumneavoastră consideră că vă puteți administra singur Voncento, instrucțiunile de utilizare adecvate vă vor fi furnizate de către medicul dumneavoastră. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dacă nu sunteți sigur.

Doze

Cantitatea de FVW și FVIII pe care trebuie să o luați și durata tratamentului depind de o serie de factori ca:

- severitatea bolii dumneavoastră
- locul și intensitatea sângerării
- starea dumneavoastră clinică

- greutatea dumneavoastră corporală (vezi, de asemenea, pct. „Următoarele informații sunt destinate doar profesioniștilor din domeniul sănătății”).

Dacă vi s-a prescris Voncento pentru utilizare la domiciliu, medicul dumneavoastră se va asigura că știți cum să-l administrați injectabil și cât de mult să utilizați.

Urmați indicațiile date de medicul dumneavoastră.

Utilizarea la copii și adolescenți

Calcularea dozei la copii și adolescenți cu vârsta <18 ani se bazează pe greutatea corporală și este elaborată în același mod ca la adulți. În unele cazuri, mai ales la pacienții mai tineri, pot fi necesare doze mai mari.

Dacă utilizați mai mult Voncento decât trebuie

Cinci cazuri de supradozaj au fost raportate în studiile clinice. Nicio reacție adversă nu a fost asociată cu aceste raportări. Riscul de dezvoltare a cheagurilor de sânge (tromboză) nu poate fi exclus în cazul unei doze extrem de mari, îndeosebi la pacienții cu BVW.

Dacă uitați să utilizați Voncento

- Luați următoarea doză imediat și continuați la intervale regulate, după cum vă recomandă medicul.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Voncento

Nu încetați să utilizați Voncento fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Reconstituire și administrare

Instrucțiuni generale

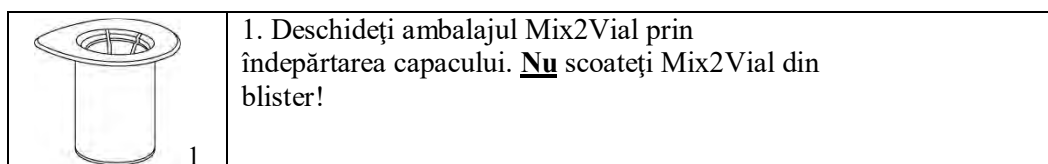
- Pulberea trebuie amestecată cu solventul (lichid) și extrasă din flacon în condiții de asepsie.
- Voncento nu trebuie amestecat cu alte medicamente, diluanți sau solvenți, cu excepția celor menționați la pct. 6.
- Soluția preparată trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, adică poate străluci atunci când este privită la lumină dar nu trebuie să conțină nicio particulă vizibilă. După filtrare sau extragere (vezi mai jos), înainte de utilizare, soluția trebuie verificată vizual. Nu utilizați soluția dacă este vizibil tulbure sau dacă conține flocoane sau particule.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale și conform recomandărilor medicului dumneavoastră.






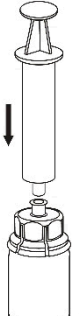
Reconstituire

Fără a deschide flacoanele, încălziți pulberea și solventul Voncento la temperatura camerei sau a corpului. Aceasta se poate face fie lăsând flacoanele la temperatura camerei timp de aproximativ o oră, fie ținându-le în mâini, timp de câteva minute.

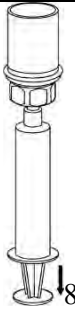

NU expuneți flacoanele la o sursă directă de căldură. Flacoanele nu trebuie încălzite la o temperatură peste temperatura corpului (37°C).

Înlăturați cu atenție capacele protectoare ale flacoanelor și curățați dopurile din cauciuc expuse ale ambelor flacoane cu câte un tampon cu alcool medicinal. Lăsați-le să se usuce înainte de a deschide ambalajul Mix2Vial (care conține dispozitivul de transfer cu filtru), apoi urmați instrucțiunile date mai jos.



 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Așezați flaconul cu solvent pe o suprafață netedă, curată și țineți flaconul strâns. Luați Mix2Vial împreună cu blisterul și împingeți acul adaptorului albastru drept în jos, prin dopul flaconului cu solvent.</p>
 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Înlăturați cu atenție blisterul setului Mix2Vial, ținând de margine și trăgând vertical în sus. Asigurați-vă că trageți numai blisterul, nu și setul Mix2Vial.</p>
 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Așezați flaconul cu medicament pe o suprafață netedă, tare. Întoarceți cu capul în jos flaconul cu solvent împreună cu setul Mix2Vial atașat și împingeți acul adaptorului transparent drept în jos, prin dopul flaconului cu medicament. Solventul va curge automat în flaconul cu medicament.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Apucați cu o mână partea care conține medicamentul a setului Mix2Vial. Cu cealaltă mână apucați partea cu solvent și deșurubați setul cu atenție în sens antiorar, în două părți, pentru a evita formarea excesivă de spumă când se dizolvă produsul. Aruncați flaconul cu solvent, împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial atașat.</p>
 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Agitați cu blândețe flaconul care conține medicamentul cu adaptorul transparent atașat, până când substanța se dizolvă complet. Nu scuturați.</p>
 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Trageți aer într-o seringă goală, sterilă. În timp ce flaconul cu medicament este în poziție verticală, conectați seringă la fittingul Luer Lock al Mix2Vial înșurubând în sens orar. Injectați aer în flaconul cu medicament.</p>

Extragere și administrare

	8. În timp ce țineți apăsat pistonul seringii, întoarceți invers sistemul și extrageți soluția în seringă, trăgând lent pistonul.
	9. Acum soluția a fost transferată în seringă, țineți ferm corpul seringii (cu pistonul seringii îndreptat în jos) și deconectați de la seringă adaptorul transparent Mix2Vial deșurubând în sens antiorar.

Utilizați setul de puncție venoasă furnizat împreună cu medicamentul; introduceți acul într-o venă. Lăsați să curgă sânge în capătul tubului. Atașați siringa la capătul ce se blochează, filetat, al setului de puncție venoasă. Este recomandată utilizarea unei de seringi de unică folosință din plastic, deoarece astfel de soluții au tendința să adere la suprafețele de sticlă. **Injectați/perfuzati intravenos lent soluția reconstituită (la o viteză care să nu depășească 6 ml pe minut)**, urmând instrucțiunile pe care vi le-a oferit medicul dumneavoastră. Aveți grijă să nu ajungă sânge în siringa ce conține medicamentul.

Dacă este necesară administrarea unor volume mari de Voncento, este posibil să se utilizeze împreună mai multe flacoane de Voncento prin intermediul unui set de perfuzie accesibil comercial (de exemplu pompe tip seringă pentru administrare intravenoasă a medicamentelor). Totuși, în aceste cazuri soluția reconstituită inițial de Voncento nu mai trebuie diluată din nou.

Observați orice reacție adversă care ar putea apărea imediat. Dacă se produce orice reacție adversă care ar putea avea legătură cu administrarea de Voncento, injecția sau perfuzia trebuie oprită (vezi și pct. 2). Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Voncento poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă:

- **observați simptome de reacții alergice**
În unele cazuri acestea ar putea evolua până la reacții alergice severe (anafilaxie), care determină dificultate severă la respirație, amețeli sau șoc. Reacțiile alergice pot include următoarele simptome:
Umflarea feței, a limbii, a gurii sau a gâtului, dificultăți la respirație și înghițire, urticarie, respirație șuierătoare, arsuri și înțepături la locul unde s-a administrat perfuzia, frisoane, înroșirea trecătoare a feței, erupție trecătoare pe piele pe tot corpul, durere de cap, scăderea tensiunii arteriale, agitație, bătăi mai rapide ale inimii, senzație de apăsare la nivelul pieptului (inclusiv durere și disconfort la nivelul pieptului), durere de spate, oboseală (letargie), greață, vărsături, furnicăături.
- **observați că medicamentul nu mai funcționează în mod corespunzător (sângerarea continuă).**

În cazul copiilor care nu au fost tratați anterior cu medicamente care conțin Factor VIII, foarte frecvent se pot forma anticorpi inhibitori (vezi pct. 2) (la mai mult de 1 din 10 pacienți); cu toate acestea, la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), riscul se întâlnește mai puțin frecvent (mai puțin de 1 din 100 de pacienți). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentele dumneavoastră sau ale copilului dumneavoastră pot să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente.

Puteți dezvolta inhibitori (anticorpi neutralizanți) ai FVW, caz în care FVW nu va mai funcționa corespunzător.

- **observați orice simptome cauzate de o perfuzie defectuoasă la nivelul extremităților dumneavoastră (de exemplu, extremități reci și palide) sau al organelor vitale (de exemplu, durere severă în piept)**

Există riscul formării de cheaguri de sânge (tromboză), mai ales la pacienții cu factori de risc cunoscuți (vezi și pct. 2)

Următoarea reacție adversă a fost observată *foarte frecvent* (poate afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Durere de cap

Următoarele reacții adverse au fost observate *frecvent* (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Creșterea temperaturii corpului

Următoarea reacție adversă a fost observată mai *puțin frecvent* (poate afecta până la 1 persoană din 100):

- Modificări ale gustului (disgeuzie)
- Rezultate anormale la testele funcționale hepatice

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Este de așteptat ca reacțiile adverse la copii și adolescenți să fie asemănătoare cu cele de la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Voncento

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe ambalaj.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
- A nu se congela.
- Voncento nu conține conservanți, deci medicamentul reconstituit ar trebui să fie utilizat imediat.
- Dacă medicamentul reconstituit nu este administrat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului.
- A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Voncento

Substanța activă este:

250 UI FVIII și 600 UI FVW per flacon; după reconstituirea cu 5 ml de apă pentru preparate injectabile, aproximativ 50 UI/ml FVIII și 120 UI/ml FVW.

500 UI FVIII și 1200 UI FVW per flacon; după reconstituirea cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile, aproximativ 50 UI/ml FVIII și 120 UI/ml FVW

500 UI FVIII și 1200 UI FVW per flacon; după reconstituirea cu 5 ml de apă pentru preparate injectabile, aproximativ 100 UI/ml FVIII și 240 UI/ml FVW

1000 UI FVIII și 2400 UI FVW per flacon; după reconstituirea cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile, aproximativ 100 UI/ml FVIII și 240 UI/ml FVW

Vezi pct. „*Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății*” pentru informații detaliate.

Celelalte componente sunt:

Clorură de calciu, albumină umană, clorură de sodiu, citrat de sodiu, sucroză, trometamol.

Vezi pct. 2 „Voncento conține sodiu”.

Solvent: Apă pentru preparate injectabile

Cum arată Voncento și conținutul ambalajului

Voncento este disponibil sub forma unei pulberi de culoare albă și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluția reconstituită trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, adică poate străluci atunci când este ținută în sus spre lumină, dar nu trebuie să conțină nicio particulă evidentă.

Ambalajul primar al produsului și al flaconului cu solvent constă dintr-un flacon din sticlă cu un dop de cauciuc, un disc de plastic și o capsă de aluminiu.

Mărimi de ambalaj

Un ambalaj cu 250 UI/600 UI sau 500 UI/1200 UI conținând:

- 1 flacon cu pulbere
- 1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile
- 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20
- O cutie interioară conținând:
 - 1 seringă de unică folosință de 10 ml
 - 1 set pentru puncție venoasă
 - 2 tamponi cu alcool medicinal
 - 1 plastru nesteril

Un ambalaj cu 500 UI/1200 UI sau 1000 UI/2400 UI conținând:

- 1 flacon cu pulbere
- 1 flacon cu 10 ml apă pentru preparate injectabile
- 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20
- O cutie interioară conținând:
 - 1 seringă de unică folosință de 10 ml
 - 1 set pentru puncție venoasă
 - 2 tamponi cu alcool medicinal
 - 1 plastru nesteril

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

35041 Marburg

Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

МагнаФарм България
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika

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

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 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

Κύπρος
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

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

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor:
<http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

Doze

Boala von Willebrand

Este important să se calculeze doza utilizând numărul de UI de FVW:RCo specificat.
În general, 1 UI/kg FVW:RCo crește concentrația plasmatică a FVW:RCo cu 0,02 UI/ml (2%).

Trebuie atinse concentrații plasmatice de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60%) și de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%).

Tratament la nevoie

De regulă, pentru realizarea hemostazei, sunt recomandate valori de 40-80 UI/kg pentru FVW (FVW:RCo), echivalent cu 20-40 UI FVIII:C/kg.

Poate fi necesară o doză inițială de 80 UI/kg FVW:RCo, în special la pacienții diagnosticați cu boală von Willebrand de tip 3, la care menținerea concentrațiilor adecvate poate solicita doze mai mari decât la alte tipuri de boală von Willebrand.

Prevenirea hemoragiei în caz de intervenție chirurgicală:

Pentru prevenirea sângerării în exces în timpul sau după intervențiile chirurgicale, tratamentul trebuie început cu 1 până la 2 ore înainte de procedura chirurgicală.

Se recomandă readministrarea unei doze corespunzătoare la intervale de 12-24 ore. Dozele recomandate și durata tratamentului depind de starea clinică a pacientului, de tipul și severitatea sângerării și de valorile concentrațiilor plasmatice de FVW:RCo și FVIII:C.

În cazul în care se administrează medicamente care conțin FVIII și FVW, medicul curant trebuie să aibă în vedere că tratamentul continuat poate determina o creștere excesivă a FVIII:C. După 24-48 ore de tratament, pentru a evita creșterea în exces a FVIII:C, trebuie să se ia în considerare reducerea dozelor și/sau prelungirea intervalului dintre doze sau utilizarea unui medicament cu FVW care conține o concentrație mică de FVIII.

Tratament profilactic

Pentru profilaxia de lungă durată la pacienții cu boala von Willebrand, trebuie avută în vedere o doză de 25-40 UI FVW:RCo/kg cu o frecvență de 1-3 ori pe săptămână. La pacienții cu sângerări gastrointestinale sau cu menoragie pot fi necesare intervale mai reduse între doze sau doze mai ridicate. Doza și durata tratamentului depind de starea clinică a pacientului, precum și de concentrațiile plasmatice de FVW:RCo și FVIII:C.

Copii și adolescenți cu boala von Willebrand

Tratamentul sângerărilor

De regulă, pentru tratarea unei sângerări la copii și adolescenți se recomandă 40-80 UI/kg de factor von Willebrand (FVW:RCo), echivalent cu 20-40 UI FVIII:C/kg.

Tratament profilactic

Pacienți cu vârsta de 12-18 ani: dozele se bazează pe aceleași recomandări ca pentru adulți.

Pacienți cu vârsta < 12 ani: pe baza rezultatelor provenite dintr-un studiu clinic în care s-a demonstrat că la copiii cu vârsta sub 12 ani expunerea la FVW era mai redusă, trebuie avut în vedere un interval al dozelor profilactice de 40-80 UI FVW:RCo/kg de 1-3 ori pe săptămână.

Doza și durata tratamentului depind de starea clinică a pacientului, precum și de concentrațiile plasmatice de FVW:RCo și FVIII:C.

Hemofilia A

Este important să se calculeze doza utilizând numărul de UI de FVIII:C specificat. Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului factorului VIII, de localizarea și amploarea sângerării și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în Unități Internaționale (UI), care sunt în conformitate cu actualul concentrat standard OMS pentru medicamentele care conțin factor VIII.

Activitatea plasmatică a FVIII este exprimată fie ca procentaj (relativ la plasma umană normală), fie preferabil în unități internaționale (conform Standardului Internațional pentru FVIII în plasmă).

1 UI de activitate plasmatică a FVIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII dintr-un mililitru de plasmă umană normală.

Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII are la bază concluziile empirice că 1 UI de factor VIII/kg corp ridică activitatea FVIII din plasmă cu aproximativ 2% din activitatea normală (recuperare *in vivo* 2 UI/dl).

Doza necesară este determinată prin utilizarea următoarei formule:

Unități necesare = greutate corporală [kg] x creșterea dorită a factor VIII [% sau UI/dl] x 0,5.

Cantitatea care urmează a fi administrată și frecvența administrării trebuie întotdeauna să fie în funcție de eficacitatea clinică pentru fiecare caz în parte.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub valoarea dată a activității în plasmă (exprimată în procente față de normal sau în UI/dl) în perioada respectivă. Următorul tabel poate fi utilizat ca ghid pentru stabilirea dozelor în episoadele hemoragice și intervențiile chirurgicale:

Gradul hemoragiei/tipul intervenției chirurgicale	Concentrația necesară de Factor VIII (% sau UI/dl)	Frecvența administrării (ore)/durata terapiei (zile)
Hemoragie		
Hemartroză incipientă, sângerări musculare sau sângerări orale	20-40	Administrarea perfuziei se repetă la intervale de 12-24 ore, cel puțin 1 zi, până când episodul hemoragic indicat de durere se remite sau se obține vindecarea.
Hemartroză extinsă, sângerări la nivel muscular sau hematom	30-60	Administrarea perfuziei se repetă la intervale de 12-24 ore pentru 3-4 zile sau mai mult până când durerea și dizabilitatea acută se remit.
Hemoragii ce pot pune viața în pericol	60-100	Administrarea perfuziei se repetă la intervale de 8-24 ore, până când episodul acut este rezolvat.
Intervenție chirurgicală		
Intervenție chirurgicală minoră, incluzând extracțiile dentare	30-60	Administrarea perfuziei se repetă la intervale de 24 ore, timp de cel puțin 1 zi, până când se obține vindecarea.
Intervenție chirurgicală majoră	80-100 (pre și postoperator)	Administrarea perfuziei se repetă la intervale de 8-24 ore până la cicatrizare, apoi terapia se continuă pentru cel puțin alte 7 zile pentru a menține activitatea factorului VIII de 30% până la 60% UI/dl.

Monitorizarea tratamentului

În cursul tratamentului, se recomandă determinarea corespunzătoare a concentrațiilor factorului VIII, pentru stabilirea dozei care urmează a fi administrată și a frecvenței administrării perfuziilor repetate. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate fi diferit de la un pacient la altul, aceștia putând avea valori diferite ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și niveluri diferite de recuperare. La pacienții subponderali sau supraponderali poate fi necesară ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală. În caz de intervenții chirurgicale majore în special, este absolut necesară o monitorizare exactă a terapiei de substituție cu ajutorul coagulogramei (activitatea factorului VIII din plasmă).

Tratament profilactic

Pentru o profilaxie de lungă durată a sângerării la pacienții cu hemofilie A severă, dozele uzuale recomandate sunt de 20 până la 40 UI de factor VIII/kg administrate la interval de 2 până la 3 zile. În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale mai scurte între doze sau doze mai mari.

Copii și adolescenți cu hemofilie A

La copiii și adolescenții cu vârsta < 18 ani, cu hemofilie A, schema de tratament trebuie calculată în funcție de greutatea corporală și, prin urmare, are la bază, în general, aceleași recomandări ca și la adulți. În unele cazuri pot fi necesare intervale mai reduse între doze sau doze mai ridicate. Frecvența administrării trebuie să țină cont întotdeauna de eficacitatea clinică pentru fiecare caz în parte.

Vârșnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei pentru vârșnici.