

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voncento 250 j.m. FVIII / 600 j.m. VWF (rozpuszczalnik w objętości 5 ml)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Voncento 500 j.m. FVIII / 1200 j.m. VWF (rozpuszczalnik w objętości 10 ml)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Voncento 500 j.m. FVIII / 1200 j.m. VWF (rozpuszczalnik w objętości 5 ml)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Voncento 1000 j.m. FVIII / 2400 j.m. VWF (rozpuszczalnik w objętości 10 ml)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Voncento 250 j.m. FVIII / 600 j.m. VWF proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Jedna fiolka z proszkiem zawiera nominalnie:

- 250 j.m.* ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia** (FVIII).
- 600 j.m.*** ludzkiego czynnika von Willebranda** (VWF).

Po rekonstytucji 5 mililitrami dołączonej do opakowania wody do wstrzykiwań, roztwór zawiera 50 j.m./ml FVIII i 120 j.m./ml VWF.

Voncento 500 j.m. FVIII / 1200 j.m. VWF proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Jedna fiolka z proszkiem zawiera nominalnie:

- 500 j.m.* ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia** (FVIII).
- 1200 j.m.*** ludzkiego czynnika von Willebranda** (VWF).

Po rekonstytucji 10 mililitrami dołączonej do opakowania wody do wstrzykiwań, roztwór zawiera 50 j.m./ml FVIII i 120 j.m./ml VWF.

Voncento 500 j.m. FVIII / 1200 j.m. VWF proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Jedna fiolka z proszkiem zawiera nominalnie:

- 500 j.m.* ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia** (FVIII).
- 1200 j.m.*** ludzkiego czynnika von Willebranda** (VWF).

Po rekonstytucji 5 mililitrami dołączonej do opakowania wody do wstrzykiwań, roztwór zawiera 100 j.m./ml FVIII i 240 j.m./ml VWF.

Voncento 1000 j.m. FVIII / 2400 j.m. VWF

Jedna fiolka z proszkiem zawiera nominalnie:

- 1000 j.m.* ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia** (FVIII).
- 2400 j.m.*** ludzkiego czynnika von Willebranda** (VWF).

Po rekonstytucji 10 mililitrami dołączonej do opakowania wody do wstrzykiwań, roztwór zawiera 100 j.m./ml FVIII i 240 j.m./ml VWF.

* Moc FVIII (j.m.) określa się na podstawie oznaczania metodą chromogenną zgodną z Farmakopeą Europejską. Swoista aktywność FVIII w Voncento, przed dodaniem stabilizatora, wynosi około 70 j.m. FVIII/mg białka.

** Wyprodukowany z ludzkiego osocza

*** Aktywność VWF określa się przy użyciu standardów WHO dla VWF. Swoista aktywność VWF w Voncento, przed dodaniem stabilizatora, wynosi około 100 j.m. VWF/mg białka.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Voncento zawiera około 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) sodu .
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / infuzji.
Biały proszek i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Voncento może być stosowany w każdej grupie wiekowej.

Choroba von Willebranda (VWD)

Profilaktyka i leczenie krwotoków lub krwawień powstających w trakcie zabiegów operacyjnych u pacjentów z VWD w przypadkach, gdy leczenie wyłącznie desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane.

Hemofilia A (wrodzony niedobór FVIII)

Profilaktyka i leczenie krwawień u pacjentów z hemofilią A.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie VWD i hemofilii A wymaga nadzoru lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń hemostazy.

Decyzja dotycząca zastosowania leczenia w warunkach domowych u chorych z VWD oraz u chorych z hemofilią A powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego, po zapewnieniu odpowiedniego przeszkolenia i pod warunkiem regularnego kontrolowania, czy lek jest stosowany we właściwy sposób.

Proporcja pomiędzy FVIII:C i VWF:RCo w fiolce wynosi 1:2,4.

Monitorowanie leczenia

W czasie leczenia należy właściwie oznaczyć poziomy VIII czynnika w celu odmierzenia właściwej dawki, która ma być podana pacjentowi oraz częstości powtarzania wlewów. Reakcje poszczególnych pacjentów na czynnik VIII mogą być zróżnicowane, z uwagi na różne poziomy odzysku oraz różne czasy półtrwania. Dawkowanie w oparciu o masę ciała może wymagać dostosowania w przypadku pacjentów z nadwagą lub niedowagą. Szczególnie w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (aktywności VIII czynnika w osoczu).

Dawkowanie

Choroba von Willebranda

Istotne jest, aby dawka była wyliczana przy użyciu podanej liczby j.m. VWF:RCo.
Zazwyczaj 1 j.m./kg VWF:RCo podnosi poziom VWF:RCo w krwioobiegu o 0,02 j.m./ml (2%).

Powinno się osiągnąć poziomy VWF:RCo rzędu $> 0,6$ j.m./ml (60%) i FVIII:C rzędu $> 0,4$ j.m./ml (40%).

Leczenie na żądanie

Zazwyczaj do uzyskania hemostazy zaleca się 40-80 j.m./kg czynnika von Willebranda (VWF:RCo), co odpowiada 20-40 j.m. FVIII:C/kg masy ciała.

Może zaistnieć konieczność podania wstępnej dawki 80 j.m./kg VWF:RCo, szczególnie u pacjentów chorych na 3 typ VWD, gdzie utrzymanie odpowiednich poziomów może wymagać większych dawek, niż w przypadku innych typów VWD.

Profilaktyka krwotoku w przypadku operacji

W celach profilaktyki nadmiernych krwawień podczas lub po operacji podawanie produktu należy rozpocząć 1-2 godz. przed zabiegiem operacyjnym.

Następnie należy powtarzać podawanie określonej dawki co 12-24 godzin. Dawka i czas trwania leczenia zależą od klinicznego stanu pacjenta, typu i wielkości krwawienia oraz od poziomów VWF:RCo i FVIII:C.

Stosując produkt z FVIII zawierającym VWF, lekarz prowadzący powinien brać pod uwagę, że długotrwałe leczenie produktem może spowodować nadmierny wzrost poziomu FVIII:C. Po 24-48 godzinach leczenia, w celu uniknięcia nadmiernego wzrostu poziomu FVIII:C, należy rozważyć zmniejszenie dawek i (lub) wydłużenie okresu pomiędzy podaniem kolejnych dawek, bądź użycie produktu VWF zawierającego mniejszą ilość FVIII (patrz punkt 5.2).

Profilaktyka

W celach profilaktyki długoterminowej u pacjentów z VWD, należy rozważyć podanie dawki wynoszącej 25 do 40 j.m. VWF:RCo na kg masy ciała 1 do 3 razy w tygodniu. U pacjentów z krwawieniami z przewodu pokarmowego lub krwotokiem miesiączkowym może być konieczne podawanie tego czynnika częściej lub w większych dawkach. Dawkowanie i czas trwania terapii zależy od stanu klinicznego pacjenta oraz od poziomów VWF:RCo i FVIII:C w osoczu.

Dzieci i młodzież z VWD

Leczenie krwawień

W leczeniu krwawień u dzieci i młodzieży zalecane jest podawanie 40-80 j.m./kg czynnika von Willebranda (VWF:RCo), co odpowiada 20-40 j.m. FVIII:C/kg masy ciała (MC).

Profilaktyka

Pacjenci w wieku 12 do 18 lat: Dawkowanie oparte jest na tych samych wytycznych, co u dorosłych.

Pacjenci w wieku < 12 lat: Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów w wieku poniżej 12 lat, które wykazało mniejszą ekspozycję na VWF, należy rozważyć podanie dawki profilaktycznej w zakresie wynoszącym 40-80 j.m. VWF:RCo / kg masy ciała 1 do 3 razy w tygodniu (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie i czas trwania terapii zależy od stanu klinicznego pacjenta oraz od osoczowych poziomów VWF:RCo i FVIII:C.

Hemofilia A

Istotne jest, aby dawka była wyliczana przy użyciu podanej liczby j.m. FVIII:C.

Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej są zależne od tego, jak duży jest niedobór czynnika VIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta.

Liczba podanych jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), związanych z obecną normą WHO dotyczącą koncentratu produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażona jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub najlepiej w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu dla czynnika VIII w osoczu).

Jedna j.m. aktywności czynnika VIII jest równa ilości czynnika VIII w jednym ml normalnego ludzkiego osocza

Leczenie na żądanie

Przeliczenie wymaganej dawki czynnika VIII opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 jednostka międzynarodowa (j.m) czynnika VIII na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność F VIII w osoczu o ok. 2% normalnej aktywności (odzysk in vivo 2 j.m./dl). Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek = masa ciała [kg] x pożądany wzrost poziomu czynnika VIII [% lub j.m./dl] x 0,5.

Ilość wymaganą do podania oraz częstość podawania należy zawsze uzależnić od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów.

W razie wystąpienia wymienionych poniżej zdarzeń krwotocznych, aktywność czynnika VIII nie powinna spaść poniżej podanych wartości aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl) w odpowiednim okresie. W przypadku krwawień i operacji chirurgicznych dawkowanie produktu można oprzeć na wytycznych podanych w poniższej tabelce.

Rodzaj krwawienia/ typ zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (% lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny) / czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Niewielki wylew do stawów, krwawienie z mięśnia lub jamy ustnej	20 – 40	Powtarzać wlew co 12 do 24 godzin co najmniej przez 1 dzień do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub wyleczenia.
Bardziej rozległy wylew do stawów; wylew do mięśni lub krwiak	30 – 60	Powtarzać wlew co 12-24 godzin przez 3 do 4 dni lub więcej do czasu ustąpienia bólu i ostrej dysfunkcji.
Krwotoki zagrażające życiu	60 – 100	Powtarzać wlew co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Niewielkie zabiegi chirurgiczne z ekstrakcją zęba włącznie	30 – 60	Powtarzać infuzje co 24 godziny, co najmniej przez 1 dzień, do czasu wyleczenia.
Znaczne zabiegi chirurgiczne	80 – 100 (przed i pooperacyjnie)	Powtarzać wlew co 8 – 24 godzin do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności czynnika VIII.

Profilaktyka

W celu prowadzenia długoterminowej profilaktyki u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosuje się 20 do 40 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała co 2-3 dni. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodszym wieku, konieczne jest podawanie tego czynnika częściej lub w większych dawkach.

Dzieci i młodzież z hemofilią A

Dawkowanie w przypadku hemofilii A u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat określa się na podstawie masy ciała i z tego powodu opiera się na tych samych wytycznych jak dla dorosłych. W niektórych

przypadkach konieczne jest podawanie leku częściej lub w większych dawkach. Częstość podawania powinna zawsze zależeć od klinicznej skuteczności w poszczególnym przypadku.

Obecnie dostępne dane są opisane w punktach 4.8 i 5.2.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki dla pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Instrukcja rekonstytucji przed podaniem produktu leczniczego, patrz punkt 6.6. Zrekonstituowany produkt powinien zostać podany dożylnie powoli w postaci wstrzyknięcia/infuzji w tempie odpowiednim dla pacjenta.

Tempo wstrzyknięcia/ infuzji nie powinno przekraczać 6 ml na minutę. Należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia jakichkolwiek natychmiastowych objawów. Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy, które mogą być związane z podaniem Voncento, tempo podawania należy zmniejszyć lub wstrzymać podawanie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta (patrz także punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którykolwiek składnik produktu podany w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Stanowczo zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu leczniczego Voncento odnotować nazwę i numer serii produktu, w celu umożliwienia ich powiązania z pacjentem.

Reakcje nadwrażliwości

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości, pacjenci powinni być poinstruowani o konieczności zaprzestania podawania produktu leczniczego i skontaktowania się z lekarzem prowadzącym. Pacjentów należy poinformować o wczesnych sygnałach nadwrażliwości, jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia tętniczego i anafilaksja. W przypadku wstrząsu należy przestrzegać aktualnych wytycznych dotyczących terapii wstrząsu.

Bezpieczeństwo wirusowe

Standardowe środki stosowane w celu przeciwdziałania zakażeniom związanych ze stosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z krwi i osocza ludzkiego, obejmują właściwy dobór dawców, badanie poszczególnych donacji oraz puli osocza na obecność swoistych markerów zakażenia oraz stosowanie procedur inaktywacji/usuwania wirusów na etapie produkcji. Mimo tego, stosując terapię przy użyciu środków farmaceutycznych produkowanych na bazie ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanых lub niedawno poznanych wirusów i innych patogenów.

Stosowane środki są uważane za skuteczne w przypadku wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz wobec bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV).

Podjęte środki mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19.

Zakażenie parwowirusem B19 może mieć poważne skutki dla kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. anemia hemolityczna).

Należy rozważyć odpowiednie szczepienie (przeciw zapaleniu wątroby typu A i B) w przypadku pacjentów, którzy regularnie/okresowo otrzymują produkty pochodzące z ludzkiego osocza zawierające czynnik VIII/VWF.

Choroba von Willebranda

Istnieje ryzyko powikłań zakrzepowych, szczególnie u pacjentów, u których stwierdzono kliniczne czynniki ryzyka lub wynikające z wyników badań laboratoryjnych. W związku z tym pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka należy obserwować na okoliczność wczesnych objawów zakrzepicy. Należy wdrożyć profilaktykę przeciwko epizodom zakrzepowo-zatorowym, zgodnie z aktualnymi zaleceniami.

Podając pacjentowi produkt VWF zawierający FVIII, lekarz prowadzący powinien zdawać sobie sprawę, że długotrwałe leczenie może spowodować nadmierny wzrost FVIII:C. U pacjentów otrzymujących produkty VWF zawierające FVIII należy badać poziom FVIII:C w osoczu, aby nie dopuścić do utrzymywania się nadmiernych poziomów w osoczu FVIII:C, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko zakrzepicy. Należy rozważyć włączenie środków przeciwzakrzepowych (patrz również punkt 5.2).

U pacjentów chorujących na chorobę von Willebranda (VWD), zwłaszcza typ 3 choroby, mogą pojawić się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko VWF. Jeśli nie uzyskano oczekiwanych poziomów aktywności VWR:RCo, lub jeśli krwawienie nie zostało zatrzymane właściwą dawką, należy przeprowadzić test w kierunku obecności inhibitora VWF. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora, terapia może być nie tylko nieskuteczna lecz także prowadzić do reakcji anafilaktoidalnych i należy wówczas rozważyć inne opcje leczenia.

Hemofilia A

Inhibitory

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami klasy IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza, stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 50 dni ekspozycji, ale może trwać przez całe życie, chociaż takie ryzyko występuje niezbyt często.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitorów będzie zależeć od miana inhibitorów, przy niskim mianie, stwarzając mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitorów leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Zdarzenia sercowo- naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo naczyniowych, terapia zastępcza czynnikiem FVIII może zwiększyć ryzyko sercowo – naczyniowe.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (ang. central venous access device, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Zawartość sodu

Wielkości opakowań z 250 j.m.FVIII/600 j.m. VWF (5 ml rozpuszczalnika) i 500 j.m. FVIII/1200 j.m.VWF (5 ml rozpuszczalnika) zawierają do 14,75 mg (0,64 mmol) sodu w fiolce - co odpowiada 0,74% zalecaniej przez WHO maksymalnej dobowej dawce 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Wielkości opakowań z 500 j.m. FVIII/1200 j.m.VWF (10 ml rozpuszczalnika) i 1000 j.m.FVIII/2400 j.m.VWF (10 ml rozpuszczalnika) zawierają do 29,50 mg (1,28 mmol) sodu w fiolce – co odpowiada 1.48% zalecaniej przez WHO maksymalnej dobowej dawce 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano żadnych interakcji VWF i FVIII z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzano badań nad reprodukcją zwierząt z użyciem produktu Voncento.

Choroba von Willebranda

Nie przeprowadzono badań klinicznych nad stosowaniem Voncento u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią. Produkt należy podawać kobietom w ciąży lub karmiącym piersią z niedoborami VWF tylko w przypadku wyraźnych wskazań, biorąc pod uwagę, że poród zwiększa u nich ryzyko krwotoków.

Hemofilia A

Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet brak jest badań dotyczących leczenia podczas ciąży i karmienia piersią.

Dlatego Voncento należy podawać kobietom w ciąży i karmiącym piersią tylko w przypadku wyraźnych wskazań.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Voncento nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas terapii produktem Voncento mogą wystąpić następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne, epizody zakrzepowo-zatorowe, gorączka, ból głowy, zaburzenia smaku oraz nieprawidłowe wyniki testu czynności wątroby. Ponadto, u pacjentów może dojść do wytworzenia inhibitorów FVIII i VWF.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów narządowych MedDRA.

Działania niepożądane wymieniono z uwzględnieniem następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane*	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika FVIII Inhibicja VWF	Niezbyt często (PUL)* * Bardzo często (PUN)* * Nieznana***
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (z tachykardią, ból w klatce piersiowej, i dyskomfortem w jej obrębie oraz bólem pleców łącznie)	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia układu naczyniowego	Epizody zakrzepowo-zatorowe	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Gorączka	Często
	Ból głowy	Bardzo często
Badania laboratoryjne	Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby	Niezbyt często

*Oszacowane działania niepożądane jako związane z podawaniem Voncento

**Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

*** Obserwowane po wprowadzeniu do obrotu, nie obserwowane podczas badań klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość (reakcje alergiczne): Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, uderzenia gorąca, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, spadek ciśnienia tętniczego, senność, nudności, niepokój, tachykardię, ucisk w klatce piersiowej (łącznie z bólem i dyskomfortem w klatce piersiowej), ból pleców, mrowienie, wymioty, świszczący oddech)). Te reakcje w niektórych przypadkach mogą doprowadzić do ostrej anafilaksji (w tym wstrząsu).

Inhibicja FVIII: Wytworzenie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym Voncento. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, może się to objawiać jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt z specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Inhibicja VWF: U pacjentów z VWD, szczególnie typu 3, może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) VWF. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się w postaci nieodpowiedniej odpowiedzi klinicznej. Takie przeciwciała strącają się i mogą występować równocześnie z reakcjami anafilaktycznymi. Dlatego pacjenci doświadczający reakcji anafilaktycznej powinni być badani na obecność inhibitora. W takich przypadkach zalecany jest kontakt z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Epizody zakrzepowo-zatorowe: U pacjentów z VWD, istnieje ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u pacjentów ze stwierdzonymi klinicznymi czynnikami ryzyka lub czynnikami ryzyka wynikającymi z wyników badań laboratoryjnych. U pacjentów otrzymujących produkty z FVIII zawierającym VWF, utrzymujący się nadmierny poziom FVIII:C w osoczu może zwiększać ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych (patrz także punkt 4.4).

Bezpieczeństwo w odniesieniu do przenoszenia czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Przewidywana częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W trakcie badań klinicznych zgłoszono pięć przypadków zastosowania zbyt dużej dawki. Nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z tymi zgłoszeniami.

Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych w przypadku zastosowania istotnie zawyżonej dawki, zwłaszcza u pacjentów z VWD.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynniki krzepnięcia krwi, czynnik von Willebranda i czynnik krzepnięcia VIII w połączeniu.

Kod ATC: B02BD06

Choroba von Willebranda

Egzogennie podawany VWF pochodzący z osocza ludzkiego działa w taki sam sposób jak endogeny VWF.

Podawanie VWF pozwala na skorygowanie nieprawidłowości hemostatycznych, powstałych u pacjentów cierpiących na niedobór VWF (VWD) na dwóch poziomach:

- VWF przywraca prawidłową adhezję płytek do tkanki podśródbłonkowej naczynia w miejscu jego uszkodzenia (ponieważ wiąże się z tkanką podśródbłonkową naczynia i membraną płytkową), zapewniając wstępną hemostazę, co widać poprzez skrócenie czasu krwawienia. Ten efekt ma miejsce natychmiast i wiadomo, że zależy w dużej mierze od poziomu polimeryzacji białka.
- VWF powoduje opóźnioną poprawę towarzyszącego niedoboru FVIII. Podawany dożylnie VWF wiąże się z endogennym FVIII (naturalnie wytwarzanym przez organizm pacjenta), i poprzez stabilizowanie tego czynnika, przeciwdziała jego szybkiej degradacji. Z tego względu efektem wtórnym pierwszej infuzji czystego VWF (produkt VWF z niskim poziomem FVIII) jest przywrócenie, z niewielkim opóźnieniem, normalnego poziomu FVIII:C.

- Podawanie produktu FVIII:C zawierającego VWF przywraca normalny poziom FVIII:C natychmiast po pierwszej infuzji.

Hemofilia A

Egzogennie podawany pochodzący z osocza ludzkiego czynnik VIII zachowuje się w taki sam sposób jak endogeny FVIII.

Kompleks FVIII/VWF składa się z dwóch cząsteczek (FVIII i VWF) o różnych funkcjach fizjologicznych.

U pacjentów z hemofilią, po infuzji dożylną czynnik VIII wiąże się z czynnikiem VWF w układzie krążenia.

Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX przyspieszając przekształcanie czynnika X w jego aktywowaną postać. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co prowadzi do uformowania skrzepu. Hemofilia A jest to związane z płcią, dziedziczne zaburzenie krzepnięcia krwi spowodowane zmniejszonym poziomem czynnika VIII, które powoduje rozległe krwotoki do stawów, mięśni lub organów wewnętrznych, samoistne bądź będące wynikiem wypadku lub urazu chirurgicznego. Poprzez terapię zastępczą poziom F VIII w osoczu zwiększa się, pozwalając na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika i ustąpienie tendencji do krwawień.

Należy zauważyć, że średnioroczny wskaźnik krwawienia nie jest porównywalny między różnymi koncentratami czynników i pomiędzy różnymi badaniami klinicznymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Choroba von Willebranda

Farmakokinetykę Voncento oceniano u pacjentów chorych na VWD przy braku krwawienia.

Na podstawie badań farmakokinetycznych na 12 pacjentach ≥ 12 lat z VWD, zaobserwowano następujące parametry farmakokinetyczne dla VWR:RCo, VWF:Ag, VWF:CB oraz FVIII:C:

	VWF:RCo			VWF:Ag			VWF:CB			FVIII:C		
Parametr	N	Mediana	Zakres	N	Mediana	Zakres	N	Mediana	Zakres	N	Mediana	Zakres
Odzysk przyrostowy (j.m./mL)/(j.m./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
Okres półtrwania (h)	8	11,53	6,05-35,10	12	18,39	11,41-27,01	12	14,54	9,36-25,10	10	23,65	7,69-57,48
AUC ₀₋₇₂ (h*j.m./mL)	12	14,46	8,56-37,99	12	33,10	22,65-64,68	12	24,32	14,83-41,14	11	27,85	13,15-66,82
MRT (h)	8	13,25	8,59-25,45	12	24,57	15,28-33,60	12	18,74	11,61-28,57	10	36,57	15,62-85,14
C _{max} (j.m./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} (j.m./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
Całkowity 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 = pole pod krzywą; C_{max} = maksymalne stężenie w osoczu; C_{min} = minimalne stężenie w osoczu; j.m. = jednostka międzynarodowa; MRT = średni czas obecności leku w organizmie; N = liczba badanych osób; T_{max} = czas do najwyższego stężenia; V_{ss} = średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; VWF:Ag = czynnik Von Willebranda: antygen; VWF:CB = czynnik Von Willebranda: wiązanie kolagenowe; VWF:RCo = czynnik Von Willebranda: kofaktor ristocetyny; FVIII:C = czynnik VIII: koagulant.

Względna zawartość multimetrów VWF o wysokiej masie cząsteczkowej (HMW, ang. high molecular weight) w produkcie Voncento w porównaniu do normalnego osocza ludzkiego (ang. normal human plasma, NHP) wynosi średnio 86%.

Hemofilia A

Farmakokinetykę Voncento oceniono na pacjentach chorych na hemofilię A przy braku krwawienia.

Na podstawie badań farmakokinetycznych na 16 pacjentach ≥ 12 roku życia z hemofilią A, zaobserwowano następujące parametry farmakokinetyczne dla FVIII:C.

	FVIII:C		
Parametr	N	Mediana	Zakres
Odzysk przyrostowy (j.m./mL)/(j.m./kg)	16	0,021	0,011-0,032
Okres półtrwania (h)	16	13,74	8,78-18,51
AUC ₀₋₄₈ (h*j.m./mL)	16	13,09	7,04-21,79
MRT (h)	16	16,62	11,29-26,31
C_{max} (j.m./mL)	16	1,07	0,57-1,57
T_{max} (h)	16	0,50	0,42-4,03
C_{min} (j.m./mL)	16	0,06	0,02-0,11
Całkowity klirens (mL/(h*kg))	16	3,82	2,30-7,11
V_{ss} (mL/kg)	16	61,2	35,1-113,1

AUC = pole pod krzywą; C_{max} = maksymalne stężenie w osoczu; C_{min} = minimalne stężenie w osoczu; j.m. = jednostka międzynarodowa; MRT = średni czas obecności leku w organizmie; N = liczba badanych osób; T_{max} = czas do najwyższego stężenia; V_{ss} = średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; FVIII:C = czynnik VIII: koagulant.

Dzieci i młodzież

Choroba von Willebranda

Dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów z chorobą von Willebranda są bardzo zbliżone do obserwowanych w populacji osób dorosłych.

Badania farmakokinetyczne (PK) dla pojedynczej dawki wynoszącej 80 j.m. VWF:RCo / kg masy ciała wykonano u dzieci w wieku mniej niż 12 lat z ciężką chorobą VWD (patrz tabela poniżej). Po infuzji szczytowe stężenia markerów VWF (VWF:RCo, VWF:Ag oraz VWF:CB), a także FVIII:C osiągnięto natychmiastowo, z medianą IR wynoszącą 0,012-0,016 (j.m./mL) / (j.m. / kg) dla markerów VWF oraz 0,018-0,020 (j.m./mL) / (j.m. / kg) dla FVIII:C. Mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji dla markerów VWF wynosiła między 10,00 a 13,48 godzin, a dla FVIII:C była dłuższa i wynosiła pomiędzy 11,40 a 19,54 h, co było związane z efektem plateau, który może być wynikiem zmniejszenia poziomów egzogenego FVIII, w połączeniu ze zmniejszeniem endogennych poziomów FVIII. Parametry PK uzyskane z powtarzanych badań farmakokinetyki były zbliżone do uzyskanych w badaniach początkowych. Ekspozycja i dystrybucja Voncento była porównywalna dla pacjentów w wieku <6 lat i w wieku 6-12 lat.

Parametry PK dostosowane do wartości początkowej dla VWF i FVIII:C u pacjentów w wieku <6 lat (N=9) i 6-12 lat (N=5)

Parametr	VWF:RCo				VWF:Ag				VWF:CB				FVIII:C			
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
	<6 lat		6-12 lat		<6 lat		6-12 lat		<6 lat		6-12 lat		<6 lat		6-12 lat	
Odzysek przyrostowy (j.m./mL)/(j.m./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)
Okres półtrwania (h)	5	13,48 (4,13-22,44)	3	11,20 (8,55-11,59)	8	11,15 (7,72-22,36)	5	11,00 (8,61-12,14)	8	10,53 (6,08-15,44)	5	10,00 (7,20-12,11)	4	19,54 (17,96-20,70)	3	11,40 (7,05-32,61)
AUC ₀₋₇₂ (h*j.m./mL)	9	7,40 (4,26-17,71)	5	10,44 (3,11-15,85)	9	19,41 (11,71-34,55)	5	21,75 (18,72-27,77)	9	15,49 (11,10-25,30)	5	16,46 (12,84-19,63)	8	15,45 (8,25-32,36)	5	19,81 (1,47-34,82)
MRT (h)	5	16,68 (4,36-32,74)	3	12,99 (8,48-13,03)	8	13,31 (9,03-31,68)	5	13,26 (11,06-15,72)	8	12,87 (7,17-20,96)	5	11,70 (9,19-15,22)	4	25,78 (23,87-28,42)	3	15,92 (6,63-44,40)
C _{max} (j.m./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)
Całkowity 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 = pole pod krzywą; C_{max} = maksymalne stężenie w osoczu; j.m. = jednostka międzynarodowa; MRT = średni czas obecności leku w organizmie; N = liczba badanych osób; T_{max} = czas do najwyższego stężenia; V_{ss} = średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; VWF:Ag = czynnik Von Willebranda: antygen; VWF:CB = czynnik Von Willebranda: wiązanie kolagenowe; VWF:RCo = czynnik Von Willebranda:kofaktor ristocetyny; FVIII:C = czynnik VIII: koagulant.

Hemofilia A

Badanie farmakokinetyczne (PK) dla pojedynczej dawki wynoszącej 50 j.m. FVIII / kg masy ciała wykonano u 31 dzieci z hemofilią A w wieku poniżej 12. roku życia (patrz tabela poniżej). Po infuzji szczytowe stężenia FVIII:C zostały osiągnięte natychmiast z mediana IR wynoszącą około 0,016 (j.m./mL)/j.m./kg dla FVIII:C. Mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji dla FVIII:C wynosiła w około 10 h. Parametry PK uzyskane z powtarzanych badań farmakokinetyki były zbliżone do uzyskanych w badaniach początkowych. Ekspozycja i dystrybucja Voncento była porównywalna dla pacjentów w wieku < 6 i w wieku 6-12 lat. Parametry PK dostosowane do wartości początkowej dla FVIII:C u pacjentów w wieku < 6lat (N=15) i 6-12 lat (N=16)

Parametr	FVIII:C					
	N	Mediana	Zakres	N	Mediana	Zakres
	<6 lat			6-12 lat		
Odzysek przyrostowy (j.m./mL)/(j.m./kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Okres półtrwania (h)	15	9,62	7,75-18,20	16	10,00	8,89-12,50
AUC ₀₋₄₈ (h*j.m./mL)	15	8,23	3,96-11,04	16	9,90	6,17-17,62
MRT (h)	15	13,51	7,95-17,38	16	13,89	12,11-17,07
C _{max} (j.m./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
Całkowity 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 = pole pod krzywą; C_{max} = maksymalne stężenie w osoczu; C_{min} = minimalne stężenie w osoczu; j.m. = jednostka międzynarodowa; MRT = średni czas obecności leku w organizmie; N = liczba badanych osób; T_{max} = czas do najwyższego stężenia; V_{ss} = średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; FVIII:C = czynnik VIII: koagulant.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Voncento zawiera FVIII i VWF jako substancje czynne, pochodzące z ludzkiego osocza i działające jak endogenne składniki osocza. Przedkliniczne badania polegające na wielokrotnym podawaniu (toksyczność przewlekła, kancerogenność i mutagenność) nie mogą być wykonywane na konwencjonalnych modelach zwierzęcych z powodu rozwoju przeciwciał po podaniu heterologicznych białek ludzkich.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Wapnia chlorek
Albumina ludzka
Sodu chlorek
Sodu cytrynian
Sacharoza
Trometamol

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, rozcieńczalnikami lub rozpuszczalnikami, oprócz wymienionych w punkcie 6.1, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Produkt zachowuje stabilność fizykochemiczną przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być wykorzystany natychmiast. Jeśli produkt nie jest wykorzystany natychmiast za czas i warunki przechowywania produktu przed podaniem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Voncento 250 j.m.FVIII/600 j.m.VWF

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Proszek (250 j.m./600 j.m.) w fiołce (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (plastik) oraz nasadką (aluminium).

5 ml rozpuszczalnika w fiołce (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (plastik) oraz nasadką (aluminium).

Jedno opakowanie zawiera:

1 fiołka z proszkiem

1 fiolka z wodą do wstrzykiwań po 5 ml
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Opakowanie wewnętrzne zawiera:

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

Voncento 500 j.m.FVIII/1200 j.m.VWF

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Proszek (500 j.m./1200 j.m.) w fiolce (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (plastik) oraz nasadką (aluminium).

10 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (plastik) oraz nasadką (aluminium).

Jedno opakowanie zawiera:

1 fiolka z proszkiem
1 fiolka z wodą do wstrzykiwań po 10 ml
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Opakowanie wewnętrzne zawiera:

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

Voncento 500 j.m.FVIII./1200 j.m.VWF

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Proszek (500 j.m./1200 j.m.) w fiolce (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (plastik) oraz nasadką (aluminium).

5 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (plastik) oraz nasadką (aluminium).

Jedno opakowanie zawiera:

1 fiolka z proszkiem
1 fiolka z wodą do wstrzykiwań po 5 ml
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Opakowanie wewnętrzne zawiera:

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

Voncento 1000 j.m.FVIII/2400 j.m.VWF proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Proszek (1000 j.m./2400 j.m.) w fiolce (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (plastik) oraz nasadką (aluminium).

10 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I), z korkiem (guma), wieczkiem zabezpieczającym (plastik) oraz nasadką (aluminium).

Jedno opakowanie zawiera:

1 fiolka z proszkiem
1 fiolka z wodą do wstrzykiwań po 10 ml
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Opakowanie wewnętrzne zawiera:

- 1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
- 1 zestaw do wklucia
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 1 niejałowy plaster

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Informacje ogólne

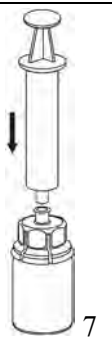
Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący. Po przefiltrowaniu/pobranu (patrz poniżej) zrekonstruowany produkt powinien zostać oceniony wizualnie w celu wykluczenia obecności cząstek i przebarwień. Nie używać roztworów wyraźnie mętnych lub roztworów zawierających kłaczkę lub cząstki stałe.

Rekonstrukcja oraz pobieranie produktu do strzykawki powinny się odbywać w warunkach aseptycznych.

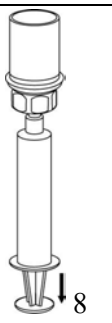
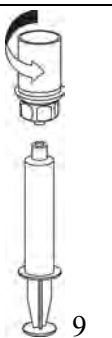
Rekonstrukcja

Doprowadzić rozpuszczalnik do temperatury pokojowej. Upewnić się, że plastikowe wieczka fiolek z proszkiem i rozpuszczalnikiem zostały usunięte, a następnie przetrzeć powierzchnię gumowych korków antyseptycznym roztworem i zostawić do wyschnięcia przed otwarciem opakowania zawierającego zestaw typu Mix2Vial.

 1	1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial usuwając wieczko. Nie wyjmować Mix2Vial z opakowania blistrowego!
 2	2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z opakowania blistrowego zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiolek z rozpuszczalnikiem i naciskając pionowo w dół przebić korek fiolek z rozpuszczalnikiem.
 3	3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć opakowanie blistrowe pociągając je pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę, aby zdjąć jedynie opakowanie blistrowe, a nie cały zestaw Mix2Vial.
 4	4. Umieścić fiolkę z produktem na czystej i gładkiej powierzchni. Odwrócić do góry dnem fiolkę z rozpuszczalnikiem i dołączonym do niej zestawem Mix2Vial. Naciskając przezroczystą końcówkę z igłą pionowo w dół wbić w korek fiolek z produktem. Rozpuszczalnik samoczynnie spłynie do fiolek z produktem.

	5. Jedną ręką uchwycić fiolkę z produktem przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiolkę po rozpuszczalniku także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części, przeciwnie do ruchu wskazówek zegara w celu uniknięcia nadmiernego tworzenia się piany podczas rozpuszczania produktu. Fiolkę po rozpuszczalniku wraz z niebieską końcówką zestawu Mix2Vial usunąć.
	6. Doprowadzić do pełnego rozpuszczenia produktu delikatnie poruszając ruchem obrotowym fiolkę z produktem z przyłączoną przezroczystą końcówką do zestawu Mix 2Vial. Nie wstrząsać.
	7. Nabrać powietrza do pustej, jałowej strzykawki. Trzymając fiolkę z produktem pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial, przekręcając zgodnie z ruchem wskazówek zegara. Wstrzyknąć powietrze do fiołki z produktem.

Pobieranie i podawanie

	8. Przytrzymując tłok strzykawki odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok.
	9. Po napełnieniu strzykawki roztworem, mocno uchwycić cylinder strzykawki (utrzymując strzykawkę tłokiem do dołu) i odłączyć przezroczystą końcówkę zestawu Mix2Vial od strzykawki, przekręcając przeciwnie do ruchu wskazówek zegara.

W celu wykonania iniekcji produktu Voncento należy używać jedynie dołączonych zestawów do podawania, ponieważ FVIII ma tendencję do przylegania do wewnętrznych powierzchni niektórych zestawów do iniekcji/infuzji, co w konsekwencji może prowadzić do niepowodzenia terapii.

W przypadku konieczności podania dużych objętości produktu Voncento, istnieje możliwość połączenia zawartości kilku fiolek produktu za pomocą komercyjnie dostępnego zestawu do infuzji (np. pompy strzykawkowej do dożylnego podawania produktów leczniczych). W takich przypadkach jednakże zrekonstruowanego pierwotnie roztworu Voncento nie należy ponownie rozcieńczać.

Roztwór podawać powoli dożylnie (patrz punkt 4.2.), uważając, aby nie spowodować aspiracji krwi do strzykawki wypełnionej produktem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 sierpnia 2013
Data przedłużenia pozwolenia: 26 kwietnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI
CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10
3014 Bern
SZWAJCARIA

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z Artykułem 114 Dyrektywy 2001/83/EC, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu sześciu miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Natępnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawione w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeżeli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Karton 250 j.m./600 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voncento 250 j.m. FVIII/600 j.m.VWF (rozpuszczalnik w objętości 5 ml)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
ludzki VIII czynnik krzepnięcia / ludzki czynnik von Willebranda

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

ludzki VIII czynnik krzepnięcia 250 j.m.
ludzki czynnik von Willebranda 600 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki: wapnia chlorek, albumina ludzka, sodu chlorek, sodu cytrynian, sacharoza, trometamol
Szczegółowe informacje: patrz ulotka

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
1 fiolka z proszkiem
1 fiolka z 5 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Opakowanie wewnętrzne zawiera:
1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
1 zestaw do wklucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania dożylnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.
Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/857/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Voncento 250 j.m. / 600 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z proszkiem 250 j.m./600 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Voncento 250 j.m. FVIII / 600 j.m VWF
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
Do podawania IV

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

VIII czynnik krzepnięcia 250 j.m.
czynnik von Willebranda 600 j.m.

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z rozpuszczalnikiem 5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Karton 500 j.m./1200 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voncento 500 j.m. FVIII/ 1200 j.m. VWF (rozpuszczalnik w objętości 10 ml)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
ludzki VIII czynnik krzepnięcia/ludzki czynnik von Willebranda

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

ludzki VIII czynnik krzepnięcia 500 j.m.
ludzki czynnik von Willebranda 1200 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki: wapnia chlorek, albumina ludzka, sodu chlorek, sodu cytrynian, sacharoza, trometamol
Szczegółowe informacje: patrz ulotka

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

1 fiolka z proszkiem
1 fiolka z 10 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Opakowanie wewnętrzne zawiera:

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania dożylnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.
Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/857/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Voncento 500 j.m. / 1200 j.m

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z proszkiem 500j.m./1200 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Voncento 500 j.m.FVIII / 1200 j.m.VWF
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
Do podawania IV

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

VIII czynnik krzepnięcia 500 j.m.
czynnik von Willebranda 1200 j.m.

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z rozpuszczalnikiem 10 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Karton 500 j.m./1200 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voncento 500 j.m.FVIII / 1200 j.m. VWF (rozpuszczalnik w objętości 5 ml)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
ludzki VIII czynnik krzepnięcia/ ludzki czynnik von Willebranda

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

ludzki VIII czynnik krzepnięcia 500 j.m.
ludzki czynnik von Willebranda 1200 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki: wapnia chlorek, albumina ludzka, sodu chlorek, sodu cytrynian, sacharoza, trometamol
Szczegółowe informacje: patrz ulotka

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

1 fiolka z proszkiem

1 fiolka z 5 ml wody do wstrzykiwań

1 system do transferu 20/20 z filtrem

Opakowanie wewnętrzne zawiera:

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml

1 zestaw do wkłucia

2 waciki nasączone alkoholem

1 niejałowy plaster

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania dożylnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.
Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/857/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Voncento 500 j.m. / 1200 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z proszkiem 500j.m./1200 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Voncento 500 j.m FVIII / 1200 j.m. VWF
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
Do podawania IV.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

VIII czynnik krzepnięcia 500 j.m.
czynnik von Willebranda 1200 j.m.

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z rozpuszczalnikiem 5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Karton 1000 j.m./2400 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voncento 1000 j.m. FVIII/ 2400 j.m.VWF (rozpuszczalnik w objętości 10 ml)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
ludzki VIII czynnik krzepnięcia/ ludzki czynnik von Willebranda

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

ludzki VIII czynnik krzepnięcia 1000 j.m.
ludzki czynnik von Willebranda 2400 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki: wapnia chlorek, albumina ludzka, sodu chlorek, sodu cytrynian, sacharoza, trometamol
Szczegółowe informacje: patrz ulotka

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

1 fiolka z proszkiem
1 fiolka z 10 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Opakowanie wewnętrzne zawiera:

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania dożylnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.Nie zamrażać.
Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/857/004

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Voncento 1000 j.m. / 2400 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z proszkiem 1000 j.m./2400 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Voncento 1000 j.m. FVIII / 2400 j.m.VWF
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
Do podawania IV.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

VIII czynnik krzepnięcia 1000 j.m.
czynnik von Willebranda 2400 j.m.

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z rozpuszczalnikiem 10 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP.

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
Pudełko kartonowe z zestawem do podawania (opakowanie wewnętrzne)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zestaw do podawania

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

-nie dotyczy-

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

-nie dotyczy-

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

nie dotyczy

5. SPOSÓB I DROI PODANIA

-nie dotyczy-

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

-nie dotyczy-

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

-nie dotyczy

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

-nie dotyczy-

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

-nie dotyczy-

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

-nie dotyczy-

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

-nie dotyczy-

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

-nie dotyczy-

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

nie dotyczy

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

- nie dotyczy -

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Voncento 250 j.m. FVIII / 600 j.m. VWF (rozpuszczalnik w objętości 5 ml)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Voncento 500 j.m. FVIII / 1200 j.m. VWF (rozpuszczalnik w objętości 10 ml)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Voncento 500 j.m. FVIII / 1200 j.m. VWF (rozpuszczalnik w objętości 5 ml)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

Voncento 1000 j.m. FVIII / 2400 j.m. VWF (rozpuszczalnik w objętości 10 ml)
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

ludzki VIII czynnik krzepnięcia,
ludzki czynnik von Willebranda

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Voncento i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Voncento
3. Jak stosować lek Voncento
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Voncento
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Voncento i w jakim celu się go stosuje

Lek jest produkowany z ludzkiego osocza (jest to płynna część krwi) i zawiera substancje czynne nazwane ludzkim VIII czynnikiem krzepnięcia (FVIII) i ludzkim czynnikiem von Willebranda (VWF).

Voncento jest stosowany w każdej grupie wiekowej w celu zapobiegania lub zatrzymania krwawień spowodowanych brakiem VWF u chorych z chorobą von Willebrandta (VWD) i brakiem FVIII u chorych z hemofilią A.

Voncento jest stosowany wyłącznie w przypadku gdy leczenie innym lekiem, dezmopresyną jest nieskuteczne lub przeciwwskazane.

VWF i FVIII uczestniczą w procesie krzepnięcia krwi. Brak któregoś z czynników powoduje że krew nie krzepnie tak szybko jak powinna powodując zwiększoną tendencję do krwawień. Zastąpienie VWF i FVIII przez Voncento spowoduje czasową naprawę mechanizmów krzepnięcia krwi.

Ponieważ Voncento zawiera zarówno FVIII, jak i VWF, istotne jest aby wiedzieć, który z czynników jest ważniejszy u poszczególnych pacjentów. U chorych z hemofilią A Voncento przepisywany jest przez lekarza z wyszczególnioną liczbą jednostek FVIII. W przypadku chorych na VWD, Voncento przepisywany jest przez lekarza z wyszczególnioną liczbą jednostek VWF.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Voncento

Kiedy nie stosować Voncento:

- jeśli pacjent ma uczulenie na VWF lub FVIII lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

Szczególnie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu leczniczego Voncento zanotować w dzienniku leczenia datę podania leku, numer serii oraz wstrzykniętą objętość.

Przed rozpoczęciem stosowania Voncento należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

- Możliwe są reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. **Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości należy przerwać podawanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem.** Lekarz powinien poinformować o **wczesnych oznakach objawów nadwrażliwości**. Należą do nich: pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia krwi i anafilaksja (ciężka reakcja alergiczna, która powoduje poważne trudności w oddychaniu lub zawroty głowy).
- Tworzenie **inhibitorów** (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku Voncento, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- W przypadku istniejącej choroby serca lub ryzyka jej wystąpienia należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.
- Jeśli do podania leku Voncento wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu żylnego (ang. central venous access device, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemii) i utworzenia się skrzepu krwi w naczyniu krwionośnym (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.
- Choroba von Willebranda
W przypadku znanego ryzyka wystąpienia zakrzepów krwi pacjent musi być monitorowany w kierunku wystąpienia wczesnych objawów zakrzepicy (wykrzepiania krwi). Powinna zostać wdrożona profilaktyka przeciwzakrzepowa.

Bezpieczeństwo wirusowe

W przypadku leków wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza, przez wytwórców podejmowane są odpowiednie środki ostrożności zapobiegające przeniesieniu zakażenia na pacjentów. Należą do nich:

- dokładny dobór dawców krwi i osocza w celu wykluczenia możliwości przenoszenia chorób zakaźnych,
- badanie każdej donacji i puli osocza pod kątem wirusów/zakażeń,
- włączenie procedur do procesu przetwarzania krwi lub osocza, które mogą inaktywować lub usuwać wirusy.

Pomimo zastosowania tych środków, przy podawaniu leków pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanych lub nowo poznanych wirusów i innych rodzajów zakażeń.

Stosowane środki zabezpieczające są uważane za skuteczne wobec tak zwanych wirusów „otoczkowych”, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV, wirus wywołujący AIDS), wirus zapalenia wątroby typu B i wirus zapalenia wątroby typu C (które powodują zapalenie wątroby) oraz

wobec „bezotoczkowego” wirusa zapalenia wątroby typu A (który również powoduje zapalenie wątroby).

Podjęte metody mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwovirus B19.

Zakażenie parwovirusem B19 może być niebezpieczne:

- dla kobiet w ciąży (ponieważ istnieje ryzyko zarażenia nienarodzonego dziecka) oraz
- dla osób z osłabionym systemem immunologicznym lub ze zwiększoną produkcją krwinek czerwonych spowodowaną niektórymi typami anemii (np. w anemii sierpowatokrwinkowej lub w anemii hemolitycznej).

Przy regularnym / powtarzalnym przyjmowaniu leków wytwarzanych z ludzkiego osocza takich jak Voncento lekarz może zalecić rozważenie szczepienia przeciw zapaleniu wątroby typu A i B.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dzieci i młodzieży.

Voncento a inne leki

- Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

- W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.
- W ciąży i w okresie karmienia piersią, Voncento należy stosować tylko w uzasadnionych wskazaniach.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Voncento nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Voncento zawiera sód

Wielkości opakowań z 250 j.m.FVIII/600 j.m. VWF (5 ml rozpuszczalnika) i 500 j.m.FVIII/1200 j.m. VWF (5 ml rozpuszczalnika) zawierają do 14,75 mg sodu w fiolce (główny składnik soli kuchennej). Co odpowiada 0,74% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawce 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Wielkości opakowań z 500 j.m.FVIII/1200 j.m. VWF (10 ml rozpuszczalnika) i 1000 j.m.FVIII/2400 j.m. VWF (10 ml rozpuszczalnika) zawierają do 29,50 mg sodu w fiolce (główny składnik soli kuchennej). Co odpowiada 1,48% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawce 2 g sodu dla osoby dorosłej.

3. Jak stosować Voncento

Leczenie powinno być monitorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń krzepnięcia krwi.

W przypadku gdy lekarz zdecyduje, że możliwe jest podanie leku przez pacjenta, musi on otrzymać od lekarza odpowiednie instrukcje, których należy zawsze przestrzegać przy podawaniu leku. Lek należy zawsze przyjmować dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

Dawkowanie

Potrzebna ilość VWF i FVIII oraz czas trwania leczenia zależą od:

- ciężkości schorzenia
- miejsca i intensywności krwawienia
- masy ciała
- stanu klinicznego pacjenta

(patrz także *“Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego”*).

W przypadku podawania leku w warunkach domowych, zawsze należy skonsultować się z lekarzem w sprawie prowadzonego leczenia i ściśle przestrzegać jego zaleceń odnośnie dawkowania i sposobu podawania leku.

Należy stosować się do zaleceń podanych przez lekarza.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat jest zależne od masy ciała i w związku z tym obowiązują takie same zasady jak dla dorosłych. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być podawanie tego czynnika w większych dawkach.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki Voncento

W badaniach klinicznych zgłoszono pięć przypadków zastosowania zbyt dużej dawki. Nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z tymi zgłoszeniami.

Nie można wykluczyć tworzenia się skrzepów krwi (zatorowość) w przypadku zastosowania istotnie zawyżonej dawki, zwłaszcza u pacjentów z VWD.

Pominięcie zastosowania dawki Voncento

- Kolejną dawkę należy zastosować natychmiast i kontynuować przyjmowanie kolejnych w regularnych odstępach, zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania Voncento

Nie należy przerywać stosowania Voncento bez konsultacji z lekarzem.

Rozpuszczanie i sposób podawania

Informacje ogólne

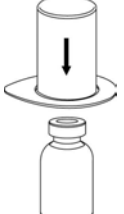
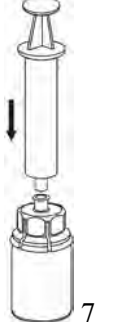
- Proszek musi być zmieszany z rozpuszczalnikiem (częścią płynną) oraz pobrany z fiolki w warunkach aseptycznych.
- Voncento nie należy mieszać z innymi lekami, rozcieńczalnikami lub rozpuszczalnikami oprócz wymienionych w punkcie 6.
- Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący np. oglądany pod światło może zawierać pęcherzyki powietrza ale nie może zawierać żadnych wyraźnych cząstek. Po przefiltrowaniu lub pobraniu (patrz niżej), przed podaniem roztwór powinien być przed podaniem wizualnie zbadany w kierunku obecności cząsteczek i odbarwień. Nie używać roztworu, który jest mętny lub zawiera kłaczkę lub cząstki stałe.
- Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami oraz zaleceniami lekarza.

Rekonstytucja

Nie otwierając fiolek ogrzać proszek Voncento oraz rozpuszczalnik do temperatury pokojowej lub temperatury ciała. Można to osiągnąć zarówno przez pozostawienie fiolek na około godzinę w temperaturze pokojowej lub trzymając przez kilka minut w dłoniach.

NIE poddawać fiolek bezpośredniemu działaniu źródeł ciepła. Fiolek nie wolno podgrzewać do temperatury wyższej niż temperatura ciała (37°C).

Ostrożnie usunąć wieczko zabezpieczające z fiolek, przetrzeć powierzchnię gumowych korków za pomocą wacika nasączonego alkoholem i zostawić do wyschnięcia przed otwarciem opakowania zawierającego zestaw typu Mix2Vial (który zawiera zestaw transferowy z filtrem), a następnie postępować zgodnie z poniższą instrukcją.

 1	1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial usuwając wieczko. Nie wyjmować Mix2Vial z opakowania blistrowego!
 2	2. Umieścić fiołkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z opakowania blistrowego zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiołki z rozpuszczalnikiem i naciskając pionowo w dół przebić korek fiołki z rozpuszczalnikiem.
 3	3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć opakowanie blistrowe pociągając je pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę, aby zdjąć jedynie opakowanie blistrowe, a nie cały zestaw Mix2Vial.
 4	4. Umieścić fiołkę z produktem na czystej i gładkiej powierzchni. Odwrócić do góry dnem fiołkę z rozpuszczalnikiem i dołączonym do niej zestawem Mix2Vial. Naciskając przezroczystą końcówkę z igłą pionowo w dół wbić w korek fiołki z produktem. Rozpuszczalnik samoczynnie spłynie do fiołki z produktem.
 5	5. Jedną ręką uchwycić fiołkę z produktem przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiołkę po rozpuszczalniku także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części, przeciwnie do ruchu wskazówek zegara w celu uniknięcia nadmiernego tworzenia się piany podczas rozpuszczania produktu. Fiołkę po rozpuszczalniku wraz z niebieską końcówką zestawu Mix2Vial usunąć.
 6	6. Doprowadzić do pełnego rozpuszczenia produktu delikatnie poruszając ruchem obrotowym fiołkę z produktem z przyłączoną przezroczystą końcówką do zestawu Mix 2Vial. Nie wstrząsać.
 7	7. Nabrać powietrza do pustej, jałowej strzykawki. Trzymając fiołkę z produktem pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial, przekręcając zgodnie z ruchem wskazówek zegara. Wstrzyknąć powietrze do fiołki z produktem.

Pobieranie i podawanie

	8. Przytrzymując tłok strzykawki odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok.
	9. Po napełnieniu strzykawki roztworem, mocno uchwycić cylinder strzykawki (utrzymując strzykawkę tłokiem do dołu) i odłączyć przezroczystą końcówkę zestawu Mix2Vial od strzykawki, przekręcając przeciwnie do ruchu wskazówek zegara.

Należy używać zestawu do podawania dostarczonego z lekiem. Należy włożyć igłę w żyłę i poczekać aż krew spłynie do końca rurki. Dołączyć strzykawkę do wolnego końca zestawu do podawania. Należy używać plastikowych jednorazowych strzykawek, ponieważ roztwory tego typu mają tendencję do przylegania do powierzchni strzykawek wykonanych ze szkła. Zgodnie z zaleceniami lekarza **rozpuszczony roztwór należy powoli wstrzykiwać/podawać w infuzji dożylnie (tempo nie powinno przekraczać 6 ml na minutę)**. Należy zwrócić uwagę, aby krew nie dostała się do części wypełnionej produktem.

W przypadku konieczności podania dużych objętości Voncento, istnieje możliwość połączenia zawartości kilku fiolek Voncento za pomocą komercyjnie dostępnego zestawu do infuzji (np. pompy strzykawkowej do dożylnego podawania leków). W takich przypadkach jednakże zrekonstruowanego pierwotnie roztworu Voncento nie należy ponownie rozcieńczać.

Konieczne jest obserwowanie w kierunku wystąpienia działań niepożądanych mogących wystąpić zaraz po podaniu leku. Jeżeli takie działanie ma miejsce, może ono być związane z podawaniem Voncento, należy wtedy przerwać wstrzykiwanie lub infuzję (patrz także punkt 2).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Voncento może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem jeśli:

- **wystąpią jakiegokolwiek objawy alergiczne**
W niektórych przypadkach mogą prowadzić do ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji), które powodują poważne problemy z oddychaniem, zawroty głowy lub wstrząs. Reakcje alergiczne mogą obejmować następujące objawy: obrzęk twarzy, języka, jamy ustnej lub gardła, trudności w oddychaniu i przełykaniu, pokrzywkę, świszczący oddech, pieczenie i kłucie w miejscu infuzji, dreszcze, uderzenia gorąca, wysypkę na całym ciele, bóle głowy, spadek ciśnienia krwi, niepokój, przyspieszone bicie serca, ucisk w klatce piersiowej (z bólem i dyskomfortem w jej obrębie włącznie), ból pleców, zmęczenie (senność), nudności, wymioty, uczucie mrowienia.
- **stwierdzone zostanie nieprawidłowe działanie leku (ciągłe krawienie)**

W przypadku dzieci nieleczonych wcześniej lekami zawierającymi czynnik VIII, przeciwciała blokujące (patrz punkt 2) mogą powstawać bardzo często (więcej niż 1 na 10 pacjentów). Jednak u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), ryzyko jest niezbyt częste (mniej niż 1 na 100 pacjentów). Jeżeli tak się stanie, leki pacjenta mogą przestać działać prawidłowo i u pacjenta może wystąpić utrzymujące się krwawienie. U pacjenta może dojść do wytworzenia inhibitorów (przeciwciał neutralizujących) przeciw VWF, w takim przypadku VWF nie będzie działał poprawnie.

- **wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia krążenia w kończynach (np. zimne i białe kończyny) lub ważnych organów wewnętrznych (np. ostry ból w klatce piersiowej).**
Istnieje ryzyko tworzenia się zakrzepów krwi (zakrzepica), zwłaszcza u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka (patrz także punkt 2).

Następujące działania niepożądane występowały *bardzo często* (u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Bóle głowy

Następujące działania niepożądane występowały *często* (u mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- Wzrost temperatury ciała

Następujące działania niepożądane występowały *niezbyt często* (u mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- Zaburzenia smaku
- Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Oczekuje się, że działania niepożądane u dzieci i młodzieży będą takie same jak u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do: „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Voncento

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po skrócie EXP.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Nie zamrażać.
- Lek Voncento nie zawiera konserwantów, dlatego zrekonstruowany produkt powinien zostać zużyty natychmiast.
- Jeżeli zrekonstruowany produkt nie jest podany natychmiast za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik.
- Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Numer serii produktu leczniczego jest umieszczony na opakowaniu zewnętrznym i etykiecie po skrócie: Lot.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Voncento

Substancjami czynnymi leku są:

250 j.m. FVIII i 600 j.m. VWF na fiolkę; po rekonstytucji z 5 ml wody do wstrzykiwań ok. 50 j.m./ml FVIII i 120 j.m./ml VWF.

500 j.m. FVIII i 1200 j.m. VWF na fiolkę; po rekonstytucji z 10 ml wody do wstrzykiwań ok. 50 j.m./ml FVIII i 120 j.m./ml VWF.

500 j.m. FVIII i 1200 j.m. VWF na fiolkę; po rekonstytucji z 5 ml wody do wstrzykiwań ok. 100 j.m./ml FVIII i 240 j.m./ml VWF.

1000 j.m. FVIII i 2400 j.m. VWF na fiolkę; po rekonstytucji z 10 ml wody do wstrzykiwań ok. 100 j.m./ml FVIII i 240 j.m./ml VWF.

Więcej informacji patrz także *“Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego”*

Pozostałe substancje pomocnicze to:

Wapnia chlorek, albumina ludzka, sodu chlorek, sodu cytrynian, sacharoza, trometamol.

Patrz punkt 2 „Voncento zawiera sód”

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

Jak wygląda Voncento i co zawiera opakowanie

Voncento jest dostarczany w postaci białego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ infuzji.

Rozpuszczony produkt powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący np. oglądany pod światło może zawierać pęcherzyki powietrza ale nie może zawierać żadnych wyraźnych cząstek.

Opakowanie wewnętrzne leku i rozpuszczalnika w fiolce składa się ze szklanej fiolki z gumowym korkiem, plastikowego wieczka zabezpieczającego i aluminiowej nasadki.

Opakowania

Opakowanie z 250 j.m./600 j.m. oraz 500 j.m./1200 j.m.

1 fiolka z proszkiem

1 fiolka z wodą do wstrzykiwań po 5 ml

1 system do transferu 20/20 z filtrem

Opakowanie wewnętrzne zawiera:

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml

1 zestaw do wkłucia

2 waciki nasączone alkoholem

1 niejałowy plaster

Opakowanie z 500 j.m./1200 j.m. oraz 1000 j.m./2400 j.m.:

1 fiolka z proszkiem

1 fiolka z wodą do wstrzykiwań po 10 ml

1 system do transferu 20/20 z filtrem

Opakowanie wewnętrzne zawiera:

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml

1 zestaw do wkłucia

2 waciki nasączone alkoholem

1 niejałowy plaster

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

България

МагнаФарм България
Тел: +359 2 810 3949

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

Hrvatska

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

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 0171

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Slovenija

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

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

CSL Behring 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)

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**Dawkowanie****Choroba von Willebranda**

Istotne jest, aby dawka była wyliczana przy użyciu podanej liczby j.m. VWF:RCo.
Zazwyczaj 1 j.m./kg VWF:RCo podnosi poziom VWF:RCo w krwioobiegu o 0,02 j.m./ml (2%).

Powinno się osiągnąć poziomy VWF:RCo rzędu > 0,6 j.m./ml (60%) i FVIII:C rzędu > 0,4 j.m./ml (40%).

Leczenie na żądanie

Zazwyczaj do uzyskania hemostazy zaleca się 40-80 j.m./kg VWF:RCo co odpowiada 20-40 j.m. FVIII:C/kg masy ciała.

Może zaistnieć konieczność podania wstępnej dawki 80 j.m./kg VWF:RCo, szczególnie u pacjentów chorych na 3 typ VWD, gdzie utrzymanie odpowiednich poziomów może wymagać większych dawek, niż w przypadku innych typów VWD.

Profilaktyka krwotoku w przypadku operacji:

W celach profilaktyki nadmiernych krwawień podczas lub po operacji podawanie produktu należy rozpocząć 1-2 godz. przed zabiegiem operacyjnym.

Następnie należy powtarzać podawanie określonej dawki co 12-24 godz. Dawka i długość leczenia zależą od klinicznego stanu pacjenta, typu i wielkości krwawienia oraz poziomów VWF:RCo i FVIII:C.

Stosując lek z czynnikiem VIII zawierającym VWF, lekarz prowadzący powinien zdawać sobie sprawę, że długotrwałe leczenie może spowodować nadmierny wzrost poziomu FVIII:C. Po 24-48

godz. leczenia, w celu uniknięcia nadmiernego wzrostu poziomu FVIII:C należy rozważyć zmniejszenie dawek i (lub) wydłużenie okresu pomiędzy podaniem kolejnych dawek, bądź użycie leku VWF zawierającego mniejszą ilość FVIII.

Profilaktyka

W celach profilaktyki długoterminowej u pacjentów z VWD, należy rozważyć podanie dawki wynoszącej 25 do 40 j.m. VWF:RCo na kg masy ciała 1 do 3 razy w tygodniu. U pacjentów z krwawieniami z przewodu pokarmowego lub krwotokiem miesiączkowym może być konieczne podawanie tego czynnika częściej lub w większych dawkach. Dawkowanie i czas trwania terapii zależy od stanu klinicznego pacjenta oraz od osoczowych poziomów VWF:RCo i FVIII:C.

Populacja pediatryczna z VWD

Leczenie krwawień

W leczeniu krwawień u dzieci i młodzieży zalecane jest podawanie 40-80 j.m./kg czynnika von Willebranda (VWF:RCo), co odpowiada 20-40 j.m. FVIII:C / kg masy ciała (MC).

Profilaktyka

Pacjenci w wieku 12 do 18 lat: Dawkowanie oparte jest na tych samych wytycznych, co u dorosłych. Pacjenci w wieku < 12 lat: Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów w wieku poniżej 12 lat, które wykazało mniejszą ekspozycję VWF, należy rozważyć podanie dawki profilaktycznej w zakresie wynoszącym 40-80 j.m. VWF:RCo / kg masy ciała 1 do 3 razy w tygodniu

Dawkowanie i czas trwania terapii zależy od stanu klinicznego pacjenta oraz od osoczowych poziomów VWF:RCo i FVIII:C.

Hemofilia A

Istotne jest, aby dawka była wyliczana przy użyciu podanej liczby j.m. FVIII:C.

Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej są zależne od tego, jak duży jest niedobór czynnika VIII od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta.

Liczba podanych jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), związanych z obecną normą WHO, dotyczącą koncentratu produktów zawierających czynnik VIII. Działanie czynnika VIII w osoczu jest wyrażone jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub najlepiej w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Standardu osoczowego czynnika VIII).

Jedna j.m. aktywności czynnika VIII jest równa ilości czynnika VIII w jednym ml normalnego ludzkiego osocza.

Leczenie na żądanie

Przeliczenie wymaganej dawki czynnika VIII opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 j.m. czynnika VIII na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o ok. 2% normalnego działania (odzysk *in vivo* 2 j.m./dl). Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek = masa ciała [kg] x pożądany wzrost poziomu czynnika VIII [% lub j.m./dl] x 0,5.

Ilość wymaganą do podania oraz częstość podawania należy zawsze uzależnić od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów.

W razie wystąpienia krwawienia w wyniku wymienionych poniżej zdarzeń krwotocznych, aktywność czynnika VIII nie powinna spaść poniżej podanych wartości aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl)

w odpowiednim okresie. W przypadku krwawień i operacji chirurgicznych dawkowanie produktu można oprzeć na wytycznych podanych w poniższej tabeli.

Rodzaj krwawienia/ typ zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (% lub j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny) / czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Niewielki wylew do stawów, krwawienie z mięśnia lub jamy ustnej	20 – 40	Powtarzać wlew co 12 do 24 godzin co najmniej przez 1 dzień do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub wyleczenia.
Bardziej rozległy wylew do stawów; wylew do mięśni lub krwiak	30 – 60	Powtarzać wlew co 12-24 godzin przez 3 do 4 dni lub więcej do czasu ustąpienia bólu i ostrej dysfunkcji.
Krwotoki zagrażające życiu	60 - 100	Powtarzać wlew co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia.
Zabiegi chirurgiczne		
Niewielkie zabiegi chirurgiczne z ekstrakcją zęba włącznie	30 – 60	Powtarzać infuzje co 24 godzin, co najmniej przez 1 dzień, do czasu wyleczenia.
Znaczne zabiegi chirurgiczne	80 - 100 (przed i pooperacyjnie)	Powtarzać wlew co 8 – 24 godzin do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności czynnika VIII.

Monitorowanie leczenia

W czasie leczenia należy właściwie oznaczać poziomy czynnika VIII w celu odmierzenia właściwej dawki, która ma być podana pacjentowi oraz częstości powtarzania wlewów. Reakcje poszczególnych pacjentów na VIII czynnik mogą być zróżnicowane, z uwagi na różne poziomy odzysku oraz różne czasy półtrwania. Dawkowanie w oparciu o masę ciała może wymagać dostosowania w przypadku pacjentów z nadwagą lub niedowagą. W przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności czynnika VIII w osoczu).

Profilaktyka:

W celach profilaktyki długoterminowej krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zwyczajowa dawka wynosi 20 do 40 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała co 2-3 dni. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodszym wieku, konieczne jest podawanie tego czynnika częściej lub w większych dawkach.

Dzieci i młodzież z hemofilią A

Dawkowanie w hemofilii A u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat określa się na podstawie masy ciała i z tego powodu opiera się na tych samych wytycznych jak dla dorosłych. W niektórych przypadkach, konieczne jest podawanie leku częściej lub w większych dawkach.

Częstość podawania powinna zawsze zależeć od klinicznej skuteczności w poszczególnym przypadku.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki dla pacjentów w podeszłym wieku.