

A NEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera nominalnie:

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

Po rekonstytucji 5 mililitrami roztwór zawiera 50 j.m./ml F VIII i 120 j.m./ml VWF

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sód około 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml).

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

Choroba von Willebranda (VWD)

Leczenie krwotoków lub zapobieganie i leczenie 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.

* Moc F VIII (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:RCo określa się przy użyciu standardów WHO dla VWF. Swoista aktywność VWF w Voncento, przed dodaniem stabilizatora, wynosi około 100 j.m. VWF:RCo/mg białka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Decyzja dotycząca zastosowania leczenia domowego krwawień u chorych z VWD oraz profilaktyka i leczenie krwawień 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.

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%).

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 preparatu 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 produkt z F VIII zawierającym VWF, lekarz prowadzący powinien brać pod uwagę, że długotrwałe leczenie preparatem 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 preparatu VWF zawierającego mniejszą ilość FVIII (patrz punkt 5.2).

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 FVIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta.

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

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

Leczenie na żądanie

Przeliczenie wymaganej dawki FVIII opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 j.m. F 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 korespondującym 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 godziny 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 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 godziny do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności czynnika VIII.

W czasie leczenia należy właściwie oznaczać poziom F VIII w celu ustalenia właściwej dawki, która ma być podana pacjentowi oraz częstości powtarzania wlewów. W przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności F VIII w osoczu). Reakcje poszczególnych pacjentów na F VIII mogą być zróżnicowane, z uwagi na różne poziomy odzysku in vivo oraz różne czasy półtrwania.

Profilaktyka

W celu prowadzenia długoterminowej profilaktyki u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosuje się 20 do 40 j.m. F VIII na kg masy ciała co 2-3 dni. W niektórych przypadkach,

szczególnie u pacjentów w młodszy wieku, konieczne jest podawanie tego czynnika częściej lub w większych dawkach.

Pacjenci nie poddawani dotąd leczeniu

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u pacjentów nie poddawanych dotąd leczeniu nie zostało potwierdzone.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie w VWD i hemofilii A u młodzieży w wieku 12 do 18 lat określa się na podstawie masy ciała i z tego powodu opiera się na tych samych wytycznych jak dla dorosłych. Częstość podawania powinna zawsze zależeć od klinicznej skuteczności w poszczególnym przypadku.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u dzieci w wieku do 12 lat nie zostało potwierdzone, a dane dotyczące stosowania produktu w tej grupie są niedostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki dla pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Produkt należy zrekonstruować zgodnie z opisem podanym w punkcie 6.6. Zrekonstruowany 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 części 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 da się całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanych 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 parwovirus B19.

Zakażenie parwovirusem 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.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu Voncento odnotować nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią leku.

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 w celu niedopuszczania do utrzymywania się nadmiernych poziomów FVIII:C w osoczu, 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 neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciwko VWF. Jeśli nie uzyskano oczekiwanych poziomów aktywności VWR:RC₀, 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

Tworzenie się neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciwko F VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Inhibitory te to zwykle immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko działaniu prokoagulacyjnemu F VIII, które oblicza się w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko pojawienia się u pacjenta inhibitorów jest związane z ekspozycją na czynnik VIII, które to ryzyko jest najwyższe w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach inhibitory pojawiają się po pierwszych 100 dniach od ekspozycji.

Przypadki nawracającego inhibitora (niskie miano) zaobserwowano po zmianie z jednego produktu zawierającego czynnik VIII na inny u uprzednio leczonych pacjentów z ponad 100 dniami ekspozycji, u których w wywiadzie stwierdzono rozwój inhibitora. Dlatego zaleca się uważne monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia inhibitora po każdej zmianie produktu.

Zazwyczaj wszyscy pacjenci leczeni ludzkim VIII czynnikiem krzepnięcia powinni być uważnie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne i badania laboratoryjne. Jeśli oczekiwane poziomy aktywności czynnika VIII w osoczu nie są osiągnięte lub

krwawienia nie udaje się opanować za pomocą odpowiedniej dawki, należy wykonać badanie w kierunku obecności inhibitorów F VIII. U pacjentów z wysokim poziomem inhibitorów terapia czynnikiem VIII może okazać się nieskuteczna i należy rozważyć inne metody leczenia. Tacy pacjenci powinni być leczeni przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z hemofilią A oraz z inhibitorami czynnika VIII.

Zawartość sodu

Ten produkt zawiera do 14,75 mg (0,64 mmol) sodu w fiolce. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów będących na kontrolowanej diecie sodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano żadnych interakcji VWF i F VIII 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 u dorosłych i młodzieży 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 ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$ i $<$

1/100); rzadko ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja Układów Narządowych (MedDRA)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hamowanie FVIII	Bardzo rzadko
	Hamowanie VWF	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (z tachykardią, bólem w klatce piersiowej, i dyskomfortem w jej obrębie oraz bólem pleców włącznie)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu naczyniowego	Epizody zakrzepowo-zatorowe	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Gorączka	Bardzo rzadko
	Ból głowy	Bardzo rzadko
Badania laboratoryjne	Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby	Bardzo rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość (reakcje alergiczne): Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogą 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 (włącznie z bólem i dyskomfortem w klatce piersiowej), ból pleców, mrowienie, wymioty, świszczący oddech. Te zaobserwowane reakcje mogą w niektórych przypadkach mogą doprowadzić do ostrej anafilaksji (w tym wstrząsu).

Hamowanie FVIII: U pacjentów z hemofilią A może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciw FVIII. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach zalecany jest kontakt z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. Nie ma doświadczenia z badań klinicznych z produktem Voncento u uprzednio nieleczonych pacjentów (PUPs). Dlatego nie ma dostępnych aktualnych danych na temat częstości występowania klinicznie istotnych swoistych inhibitorów.

Hamowanie 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 F VIII 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 badaniach klinicznych stwierdzono jeden przypadek zastosowania zbyt dużej dawki (podano dawkę dwukrotnie wyższą od zalecanej). Nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z tym przypadkiem.

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 w połączeniu z czynnikiem krzepnięcia VIII.
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 podścieliskowej naczynia w miejscu jego uszkodzenia (ponieważ wiąże się z tkanką podścieliskową 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 endogenym 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 preparatu FVIII:C zawierającego VWF przywraca normalny poziom FVIII:C natychmiast po pierwszej infuzji.

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedstawiania wyników badań dla produktu Vocento u pacjentów od urodzenia do < 12 roku życia z VWD.

Hemofilia A

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

Kompleks F VIII/VWF składa się z dwóch cząsteczek (F VIII 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.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań klinicznych produktu leczniczego Voncento u pacjentów z Hemofilią A, w wieku od urodzenia do poniżej 12 roku życia.

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 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	Średnia	SD	Zakres	N	Średnia	SD	Zakres	N	Średnia	SD	Zakres	N	Średnia	SD	Zakres
Odzysk przyrostowy (kg/mL)	12	0,017	0,002	0,01-0,02	12	0,018	0,002	0,01-0,02	12	0,020	0,004	0,02-0,02	12	0,025	0,006	0,02-0,04
Okres półtrwania (h)	8	13,7	9,2	6,1-35,1	12	18,3	4,0	11,4-27,0	12	16,0	4,6	9,4-25,1	10	28,0	15,7	7,7-57,5
AUC ₀₋₇₂ (h*j.m./mL)	12	17,7	9,7	12,7-22,7	12	37,8	13,3	22,6-64,7	12	24,8	8,8	14,8-41,1	11	34,0	16,2	13,2-66,8
MRT (h)	8	14,0	5,0	8,6-25,5	12	23,6	5,0	15,3-33,6	12	20,0	4,4	11,6-28,6	10	43,1	22,1	15,6-85,1
C _{max} (j.m./mL)	12	1,65	0,63	0,93-3,36	12	2,29	0,59	1,52-3,66	12	1,68	0,50	1,04-2,66	12	0,96	0,25	0,57-1,32
T _{max} (h)	12	0,25a		0,25-1,03	12	0,25a		0,25-1,00	12	0,25a		0,25-1,00	12	1,00a		0,25-30,00
C _{min} (j.m./mL)	12	0,01	0,01	0,00-0,03	12	0,10	0,05	0,02-0,17	12	0,05	0,02	0,02-0,09	12	0,21	0,18	0,03-0,59
Całkowity klirens (mL/(h*kg))	12	6,09	1,66	3,06-9,32	12	3,57	0,69	2,61-4,78	12	3,53	0,89	2,32-4,77	11	1,33	0,59	0,62-2,47
V _{ss} (mL/kg)	8	74,8	35,3	44,7-158,0	12	82,8	18,6	64,5-128,4	12	68,6	15,7	47,5-93,7	10	48,1	15,3	24,8-72,9

^amediana

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; SD = odchylenie standardowe; T_{max} = czas 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 rystocetyny; FVIII:C = czynnik VIII: koagulant.

Względny odsetek HMV VWF w Voncento w porównaniu do normalnego osocza ludzkiego wynosi średnio 86%. Względna ekspresja multimerów HMV VWF u pacjentów z VWD po infuzji Voncento wynosiła około 10% (przy użyciu półilościowej analizy multimerów).

Hemofilia A

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

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

	FVIII:C			
Parametr	N	Średnia	SD	Zakres
Odzysk przyrostowy (kg/mL)	16	0,021	0,006	0,011-0,032
Okres półtrwania (h)	16	13,40	2,53	8,78-18,51
AUC ₀₋₄₈ (h*j.m./mL)	16	13,79	3,79	7,04-21,79
MRT (h)	16	16,96	3,68	11,29-26,31
C _{max} (j.m./mL)	16	1,07	0,28	0,57-1,57
T _{max} (h)	16	0,81	0,94	0,42-4,03
C _{min} (j.m./mL)	16	0,060	0,028	0,021-0,111
Całkowity klirens (mL/(h*kg))	16	3,92	1,22	2,30-7,11
V _{ss} (mL/kg)	16	65,33	20,65	35,07-113,06

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; SD = odchylenie standardowe; T_{max} = czas najwyższego stężenia; V_{ss} = średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; FVIII:C = czynnik VIII: koagulant.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów młodszych niż 12 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Voncento zawiera F VIII i VWF jako składniki aktywne, pochodzące z ludzkiego osocza i działające jak endogenne składniki osocza. Przedkliniczne badania polegające na wielokrotnym podawaniu (toksyczność przewlekła, rakotwórczość 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

2 lata.

Wykazano, że po rekonstytucji produkt zachowuje stabilność fizykochemiczną przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być wykorzystany natychmiast. W przeciwnym wypadku, czas i warunki przechowywania produktu przed podaniem określone są na odpowiedzialność użytkownika; normalnie, produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.

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

Opakowania bezpośrednie

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).

Opakowania

Opakowanie 250 j.m./600 j.m.:

1 fiołka z proszkiem

1 fiołka z rozpuszczalnikiem

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

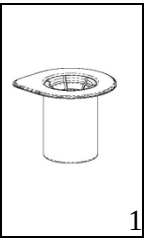
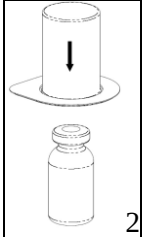
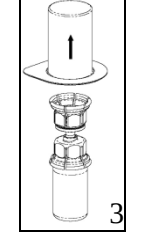
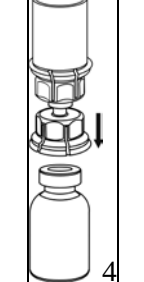
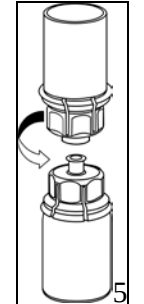
Informacje ogólne

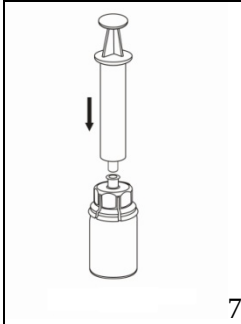
Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący. Po przefiltrowaniu/pobraniu (patrz poniżej) zrekonstruowany produkt powinien zostać oceniony wizualnie w celu wykluczenia obecności cząstek i przebarwień. Nie używać roztworów wyraźnie mętnych lub roztworów zawierających kłaczkę lub cząstki stałe.

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

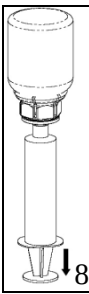
Rekonstrukcja

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 Mix2Vial.

	1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial usuwając folię zabezpieczającą. Nie wyjmować Mix2Vial z blistra!
	2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z blistra zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiolki rozpuszczalnika i naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki rozpuszczalnika.
	3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć blister pociągając go pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę aby zdjąć jedynie blister a nie cały zestaw Mix2Vial.
	4. Umieścić fiolkę z proszkiem na czystej i gładkiej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem z przyłączonym zestawem Mix2Vial i założyć przezroczystą część łącznika na korek fiolki z produktem. Naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki z produktem. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przetransferowany do fiolki z produktem leczniczym.
	5. Jedną ręką uchwycić fiolkę z produktem leczniczym przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiolkę z rozpuszczalnikiem także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części unikając nadmiernego spieniania produktu podczas rozpuszczania. 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 zestawu Mix 2Vial. Nie wstrząsać.
	7. Nabrać powietrza do pustej jałowej strzykawki. Trzymając fiolkę z produktem leczniczym pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial. Wstrzyknąć powietrze do fiołki z produktem leczniczym.

Pobieranie i podawanie

	8. Przytrzymując tłok strzykawki, odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać roztwór do strzykawki, powoli odcinając tłok.
	9. Po napełnieniu strzykawki roztworem, mocno uchwycić cylinder strzykawki (utrzymując strzykawkę tłokiem do dołu) i odłączyć przezroczysty zestaw Mix2Vial od strzykawki.

W celu wykonania iniekcji produktu Voncento należy używać jedynie dołączonych zestawów do podawania, ponieważ F VIII 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 preparatu 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.

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}

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>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera nominalnie:

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

Po rekonstytucji 10 mililitrami roztwór zawiera 50 j.m./ml F VIII i 120 j.m./ml VWF

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sód około 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml).

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

Choroba von Willebranda (VWD)

Leczenie krwotoków lub zapobieganie i leczenie 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.

* Moc F VIII (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:RCo określa się przy użyciu standardów WHO dla VWF. Swoista aktywność VWF w Voncento, przed dodaniem stabilizatora, wynosi około 100 j.m. VWF:RCo/mg białka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Decyzja dotycząca zastosowania leczenia domowego krwawień u chorych z VWD oraz profilaktyka i leczenie krwawień 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.

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%).

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 preparatu 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 produkt z F VIII zawierającym VWF, lekarz prowadzący powinien brać pod uwagę, że długotrwałe leczenie preparatem 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 preparatu VWF zawierającego mniejszą ilość FVIII (patrz punkt 5.2).

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 FVIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta.

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

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

Leczenie na żądanie

Przeliczenie wymaganej dawki FVIII opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 j.m. F 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 dla aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl) w korespondującym 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 godziny 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 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 godziny do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności czynnika VIII.

W czasie leczenia należy właściwie oznaczać poziom F VIII w celu ustalenia właściwej dawki, która ma być podana pacjentowi oraz częstości powtarzania wlewów. W przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności F VIII w osoczu). Reakcje poszczególnych pacjentów na F VIII mogą być zróżnicowane, z uwagi na różne poziomy odzysku in vivo oraz różne czasy półtrwania.

Profilaktyka

W celu prowadzenia długoterminowej profilaktyki u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosuje się 20 do 40 j.m. F VIII na kg masy ciała co 2-3 dni. W niektórych przypadkach,

szczególnie u pacjentów w młodym wieku, konieczne jest podawanie tego czynnika częściej lub w większych dawkach.

Pacjenci nie poddawani dotąd leczeniu

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u pacjentów nie poddawanych dotąd leczeniu nie zostało potwierdzone.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie w VWD i hemofilii A u młodzieży w wieku 12 do 18 lat określa się na podstawie masy ciała i z tego powodu opiera się na tych samych wytycznych jak dla dorosłych. Częstość podawania powinna zawsze zależeć od klinicznej skuteczności w poszczególnym przypadku.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u dzieci w wieku do 12 lat nie zostało potwierdzone, a dane dotyczące stosowania produktu w tej grupie są niedostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki dla pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Produkt należy zrekonstruować zgodnie z opisem podanym w punkcie 6.6. Zrekonstruowany 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 części 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 da się całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanych 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 parwovirus 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.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu Voncento odnotować nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią leku.

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 F VIII 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 w celu niedopuszczania do utrzymywania się nadmiernych poziomów FVIII:C w osoczu, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko zakrzepicy. Należy rozważyć włączenie środków przeciwwzakrzepowych (patrz również punkt 5.2).

U pacjentów chorujących na chorobę von Willebranda (VWD), zwłaszcza typ 3 choroby, mogą pojawić się neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciwko VWF. Jeśli nie uzyskano oczekiwanych poziomów aktywności VWR:RC₀, 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

Tworzenie się neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciwko F VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Inhibitory te to zwykle immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko działaniu prokoagulacyjnemu F VIII, które oblicza się w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko pojawienia się u pacjenta inhibitorów jest związane z ekspozycją na czynnik VIII, które to ryzyko jest najwyższe w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach inhibitory pojawiają się po pierwszych 100 dniach od ekspozycji.

Przypadki nawracającego inhibitora (niskie miano) zaobserwowano po zmianie z jednego produktu zawierającego czynnik VIII na inny u uprzednio leczonych pacjentów z ponad 100 dniami ekspozycji, u których w wywiadzie stwierdzono rozwój inhibitora. Dlatego zaleca się uważne monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia inhibitora po każdej zmianie produktu.

Zazwyczaj wszyscy pacjenci leczeni ludzkim VIII czynnikiem krzepnięcia powinni być uważnie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne i badania laboratoryjne. Jeśli oczekiwane poziomy aktywności czynnika VIII w osoczu nie są osiągnięte lub

krwawienia nie udaje się opanować za pomocą odpowiedniej dawki, należy wykonać badanie w kierunku obecności inhibitorów F VIII. U pacjentów z wysokim poziomem inhibitorów terapia czynnikiem VIII może okazać się nieskuteczna i należy rozważyć inne metody leczenia. Tacy pacjenci powinni być leczeni przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z hemofilią A oraz z inhibitorami czynnika VIII.

Zawartość sodu

Ten produkt zawiera do 29,50 mg (1,28 mmol) sodu w fiolce. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów będących na kontrolowanej diecie sodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano żadnych interakcji VWF i F VIII 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 u dorosłych i młodzieży 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 ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$ i $<$

1/100); rzadko ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja Układów Narządowych (MedDRA)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hamowanie FVIII	Bardzo rzadko
	Hamowanie VWF	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (z tachykardią, bólem w klatce piersiowej, i dyskomfortem w jej obrębie oraz bólem pleców włącznie)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu naczyniowego	Epizody zakrzepowo-zatorowe	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Gorączka	Bardzo rzadko
	Ból głowy	Bardzo rzadko
Badania laboratoryjne	Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby	Bardzo rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Hamowanie FVIII: U pacjentów z hemofilią A może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciw FVIII. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach zalecany jest kontakt z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. Nie ma doświadczenia z badań klinicznych z produktem Voncento u uprzednio nieleczonych pacjentów (PUPs). Dlatego nie ma dostępnych aktualnych danych na temat częstości występowania klinicznie istotnych swoistych inhibitorów.

Hamowanie 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 F VIII 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 badaniach klinicznych stwierdzono jeden przypadek zastosowania zbyt dużej dawki (podano dawkę dwukrotnie wyższą od zalecanej). Nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z tym przypadkiem.

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 w połączeniu z czynnikiem krzepnięcia VIII.

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 podścieliskowej naczynia w miejscu jego uszkodzenia (ponieważ wiąże się z tkanką podścieliskową 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 endogenym 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 preparatu FVIII:C zawierającego VWF przywraca normalny poziom FVIII:C natychmiast po pierwszej infuzji.

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedstawiania wyników badań dla produktu Vocento u pacjentów od urodzenia do < 12 roku życia z VWD.

Hemofilia A

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

Kompleks F VIII/VWF składa się z dwóch cząsteczek (F VIII 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.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań klinicznych produktu leczniczego Voncento u pacjentów z Hemofilią A, w wieku od urodzenia do poniżej 12 roku życia.

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 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	Średnia	SD	Zakres	N	Średnia	SD	Zakres	N	Średnia	SD	Zakres	N	Średnia	SD	Zakres
Odzysk przyrostowy (kg/mL)	12	0,017	0,002	0,01-0,02	12	0,018	0,002	0,01-0,02	12	0,020	0,004	0,02-0,02	12	0,025	0,006	0,02-0,04
Okres półtrwania (h)	8	13,7	9,2	6,1-35,1	12	18,3	4,0	11,4-27,0	12	16,0	4,6	9,4-25,1	10	28,0	15,7	7,7-57,5
AUC ₀₋₇₂ (h*j.m./mL)	12	17,7	9,7	12,7-22,7	12	37,8	13,3	22,6-64,7	12	24,8	8,8	14,8-41,1	11	34,0	16,2	13,2-66,8
MRT (h)	8	14,0	5,0	8,6-25,5	12	23,6	5,0	15,3-33,6	12	20,0	4,4	11,6-28,6	10	43,1	22,1	15,6-85,1
C _{max} (j.m./mL)	12	1,65	0,63	0,93-3,36	12	2,29	0,59	1,52-3,66	12	1,68	0,50	1,04-2,66	12	0,96	0,25	0,57-1,32
T _{max} (h)	12	0,25a		0,25-1,03	12	0,25a		0,25-1,00	12	0,25a		0,25-1,00	12	1,00a		0,25-30,00
C _{min} (j.m./mL)	12	0,01	0,01	0,00-0,03	12	0,10	0,05	0,02-0,17	12	0,05	0,02	0,02-0,09	12	0,21	0,18	0,03-0,59
Całkowity klirens (mL/(h*kg))	12	6,09	1,66	3,06-9,32	12	3,57	0,69	2,61-4,78	12	3,53	0,89	2,32-4,77	11	1,33	0,59	0,62-2,47
V _{ss} (mL/kg)	8	74,8	35,3	44,7-158,0	12	82,8	18,6	64,5-128,4	12	68,6	15,7	47,5-93,7	10	48,1	15,3	24,8-72,9

^amediana

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; SD = odchylenie standardowe; T_{max} = czas najwyższego stężenia; V_{ss} = średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; VWF:Ag = antygen czynnika Von Willebranda; antygen

VWF:CB = czynnik Von Willebranda: wiązanie kolegenowe; VWF:RCO = czynnik Von Willebranda: kofaktor rystocetyny; FVIII:C = czynnik VIII: koagulant.

Względny odsetek HMV VWF w Voncento w porównaniu do normalnego osocza ludzkiego wynosi średnio 86%. Względna ekspresja multimerów HMV VWF u pacjentów z VWD po infuzji Voncento wynosiła około 10% (przy użyciu półilościowej analizy multimerów).

Hemofilia A

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

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

	FVIII:C			
Parametr	N	Średnia	SD	Zakres
Odzysk przyrostowy (kg/mL)	16	0,021	0,006	0,011-0,032
Okres półtrwania (h)	16	13,40	2,53	8,78-18,51
AUC ₀₋₄₈ (h*j.m./mL)	16	13,79	3,79	7,04-21,79
MRT (h)	16	16,96	3,68	11,29-26,31
C _{max} (j.m./mL)	16	1,07	0,28	0,57-1,57
T _{max} (h)	16	0,81	0,94	0,42-4,03
C _{min} (j.m./mL)	16	0,060	0,028	0,021-0,111
Całkowity klirens (mL/(h*kg))	16	3,92	1,22	2,30-7,11
V _{ss} (mL/kg)	16	65,33	20,65	35,07-113,06

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; SD = odchylenie standardowe; T_{max} = czas najwyższego stężenia; V_{ss} = średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; FVIII:C = czynnik VIII: koagulant.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów młodszych niż 12 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Voncento zawiera F VIII i VWF jako składniki aktywne, pochodzące z ludzkiego osocza i działające jak endogenne składniki osocza. Przedkliniczne badania polegające na wielokrotnym podawaniu (toksyczność przewlekła, rakotwórczość 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

2 lata.

Wykazano, że po rekonstytucji produkt zachowuje stabilność fizykochemiczną przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być wykorzystany natychmiast. W przeciwnym wypadku, czas i warunki przechowywania produktu przed podaniem określone są na odpowiedzialność użytkownika; normalnie, produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.

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

Opakowania bezpośrednie

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

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

Opakowania

Opakowanie z 500 j.m./1200 j.m.:

1 fiołka z proszkiem

1 fiołka z rozpuszczalnikiem

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

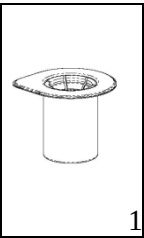
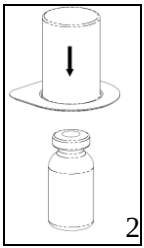
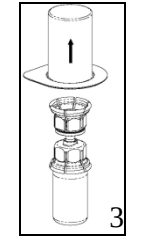
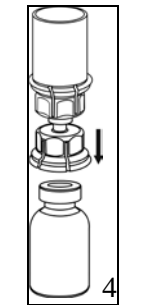
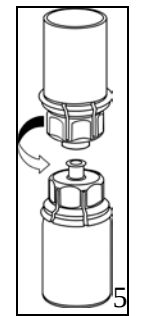
Informacje ogólne

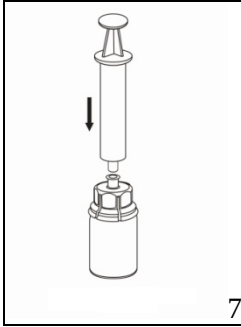
Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący. Po przefiltrowaniu/pobraniu (patrz poniżej) zrekonstruowany produkt powinien zostać oceniony wizualnie w celu wykluczenia obecności cząstek i przebarwień. Nie używać roztworów wyraźnie mętnych lub roztworów zawierających kłaczkę lub cząstki stałe.

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

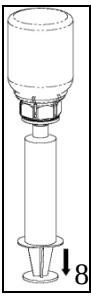
Rekonstrukcja

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 Mix2Vial.

	1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial usuwając folię zabezpieczającą. Nie wyjmować Mix2Vial z blistra!
	2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z blistra zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiolki rozpuszczalnika i naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki rozpuszczalnika.
	3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć blister pociągając go pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę aby zdjąć jedynie blister a nie cały zestaw Mix2Vial.
	4. Umieścić fiolkę z proszkiem na czystej i gładkiej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem z przyłączonym zestawem Mix2Vial i założyć przezroczystą część łącznika na korek fiolki z produktem. Naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki z produktem. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przetransferowany do fiolki z produktem leczniczym.
	5. Jedną ręką uchwycić fiolkę z produktem leczniczym przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiolkę z rozpuszczalnikiem także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części unikając nadmiernego spieniania produktu podczas rozpuszczania. 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 zestawu Mix 2Vial. Nie wstrząsać.
	7. Nabrać powietrza do pustej jałowej strzykawki. Trzymając fiolkę z produktem leczniczym pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial. Wstrzyknąć powietrze do fiołki z produktem leczniczym.

Pobieranie i podawanie

	8. Przytrzymując tłok strzykawki, odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać roztwór do strzykawki, powoli odcinając tłok.
	9. Po napełnieniu strzykawki roztworem, mocno uchwycić cylinder strzykawki (utrzymując strzykawkę tłokiem do dołu) i odłączyć przezroczysty zestaw Mix2Vial od strzykawki.

W celu wykonania iniekcji produktu Voncento należy używać jedynie dołączonych zestawów do podawania, ponieważ F VIII 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 preparatu 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.

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/1/13/857/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}

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>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera nominalnie:

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

Po rekonstytucji 5 mililitrami roztwór zawiera 100 j.m./ml F VIII i 240 j.m./ml VWF

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sód około 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml).

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

Choroba von Willebranda (VWD)

Leczenie krwotoków lub zapobieganie i leczenie 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.

* Moc F VIII (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:RCo określa się przy użyciu standardów WHO dla VWF. Swoista aktywność VWF w Voncento, przed dodaniem stabilizatora, wynosi około 100 j.m. VWF:RCo/mg białka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Decyzja dotycząca zastosowania leczenia domowego krwawień u chorych z VWD oraz profilaktyka i leczenie krwawień 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.

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%).

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 preparatu 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 produkt z F VIII zawierającym VWF, lekarz prowadzący powinien brać pod uwagę, że długotrwałe leczenie preparatem 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 preparatu VWF zawierającego mniejszą ilość FVIII (patrz punkt 5.2).

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 FVIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta.

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

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

Leczenie na żądanie

Przeliczenie wymaganej dawki FVIII opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 j.m. F 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 dla aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl) w korespondującym 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 godziny 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 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 godziny do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności czynnika VIII.

W czasie leczenia należy właściwie oznaczać poziom F VIII w celu ustalenia właściwej dawki, która ma być podana pacjentowi oraz częstości powtarzania wlewów. W przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności F VIII w osoczu). Reakcje poszczególnych pacjentów na F VIII mogą być zróżnicowane, z uwagi na różne poziomy odzysku in vivo oraz różne czasy półtrwania.

Profilaktyka

W celu prowadzenia długoterminowej profilaktyki u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosuje się 20 do 40 j.m. F 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.

Pacjenci nie poddawani dotąd leczeniu

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u pacjentów nie poddawanych dotąd leczeniu nie zostało potwierdzone.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie w VWD i hemofilii A u młodzieży w wieku 12 do 18 lat określa się na podstawie masy ciała i z tego powodu opiera się na tych samych wytycznych jak dla dorosłych. Częstość podawania powinna zawsze zależeć od klinicznej skuteczności w poszczególnym przypadku.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u dzieci w wieku do 12 lat nie zostało potwierdzone, a dane dotyczące stosowania produktu w tej grupie są niedostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki dla pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Produkt należy zrekonstruować zgodnie z opisem podanym w punkcie 6.6. Zrekonstruowany 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 części 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 da się 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 parwovirus B19.

Zakażenie parwovirusem 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.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu Voncento odnotować nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią leku.

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 F VIII, lekarz prowadzący powinien zdawać sobie sprawę, że długotrwałe leczenie może spowodować nadmierny wzrost FVIII:C. U pacjentów otrzymujących produkty VWF zawierające F VIII, należy badać poziom FVIII:C w osoczu w celu niedopuszczania do utrzymywania się nadmiernych poziomów FVIII:C w osoczu, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko zakrzepicy. Należy rozważyć włączenie środków przeciwwzakrzepowych (patrz również punkt 5.2).

U pacjentów chorujących na chorobę von Willebranda (VWD), zwłaszcza typ 3 choroby, mogą pojawić się neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciwko VWF. Jeśli nie uzyskano oczekiwanych poziomów aktywności VWR:RC₀, 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 nie skuteczna lecz także prowadzić do reakcji anafilaktoidalnych i należy wówczas rozważyć inne opcje leczenia.

Hemofilia A

Inhibitory

Tworzenie się neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciwko F VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Inhibitory te to zwykle immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko działaniu prokoagulacyjnemu F VIII, które oblicza się w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko pojawienia się u pacjenta inhibitorów jest związane z ekspozycją na czynnik VIII, które to ryzyko jest najwyższe w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach inhibitory pojawiają się po pierwszych 100 dniach od ekspozycji.

Przypadki nawracającego inhibitora (niskie miano) zaobserwowano po zmianie z jednego produktu zawierającego czynnik VIII na inny u uprzednio leczonych pacjentów z ponad 100 dniami ekspozycji, u których w wywiadzie stwierdzono rozwój inhibitora. Dlatego zaleca się uważne monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia inhibitora po każdej zmianie produktu.

Zazwyczaj wszyscy pacjenci leczeni ludzkim VIII czynnikiem krzepnięcia powinni być uważnie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne i badania laboratoryjne. Jeśli oczekiwane poziomy aktywności czynnika VIII w osoczu nie są osiągnięte lub

krwawienia nie udaje się opanować za pomocą odpowiedniej dawki, należy wykonać badanie w kierunku obecności inhibitorów F VIII. U pacjentów z wysokim poziomem inhibitorów terapia czynnikiem VIII może okazać się nieskuteczna i należy rozważyć inne metody leczenia. Tacy pacjenci powinni być leczeni przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z hemofilią A oraz z inhibitorami czynnika VIII.

Zawartość sodu

Ten produkt zawiera do 14,75 mg (0,64 mmol) sodu w fiolce. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów będących na kontrolowanej diecie sodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano żadnych interakcji VWF i F VIII 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 u dorosłych i młodzieży 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 ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$ i $<$

1/100); rzadko ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja Układów Narządowych (MedDRA)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hamowanie FVIII	Bardzo rzadko
	Hamowanie VWF	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (z tachykardią, bólem w klatce piersiowej, i dyskomfortem w jej obrębie oraz bólem pleców włącznie)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu naczyniowego	Epizody zakrzepowo-zatorowe	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Gorączka	Bardzo rzadko
	Ból głowy	Bardzo rzadko
Badania laboratoryjne	Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby	Bardzo rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość (reakcje alergiczne): Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogą 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 (włącznie z bólem i dyskomfortem w klatce piersiowej), ból pleców, mrowienie, wymioty, świszczący oddech. Te zaobserwowane reakcje mogą w niektórych przypadkach mogą doprowadzić do ostrej anafilaksji (w tym wstrząsu).

Hamowanie FVIII: U pacjentów z hemofilią A może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciw FVIII. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach zalecany jest kontakt z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. Nie ma doświadczenia z badań klinicznych z produktem Voncento u uprzednio nieleczonych pacjentów (PUPs). Dlatego nie ma dostępnych aktualnych danych na temat częstości występowania klinicznie istotnych swoistych inhibitorów.

Hamowanie 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 F VIII 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 badaniach klinicznych stwierdzono jeden przypadek zastosowania zbyt dużej dawki (podano dawkę dwukrotnie wyższą od zalecanej). Nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z tym przypadkiem.

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 w połączeniu z czynnikiem krzepnięcia VIII.

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 podściółkowej naczynia w miejscu jego uszkodzenia (ponieważ wiąże się z tkanką podściółkową 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 endogenym 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 preparatu FVIII:C zawierającego VWF przywraca normalny poziom FVIII:C natychmiast po pierwszej infuzji.

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedstawiania wyników badań dla produktu Vocento u pacjentów od urodzenia do < 12 roku życia z VWD.

Hemofilia A

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

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

U pacjentów z hemofilią, po infuzji dożylniej 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.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań klinicznych produktu leczniczego Voncento u pacjentów z Hemofilią A, w wieku od urodzenia do poniżej 12 roku życia.

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 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	Średnia	SD	Zakres	N	Średnia	SD	Zakres	N	Średnia	SD	Zakres	N	Średnia	SD	Zakres
Odzysk przyrostowy (kg/mL)	12	0,017	0,002	0,01-0,02	12	0,018	0,002	0,01-0,02	12	0,020	0,004	0,02-0,02	12	0,025	0,006	0,02-0,04
Okres półtrwania (h)	8	13,7	9,2	6,1-35,1	12	18,3	4,0	11,4-27,0	12	16,0	4,6	9,4-25,1	10	28,0	15,7	7,7-57,5
AUC ₀₋₇₂ (h*j.m./mL)	12	17,7	9,7	12,7-22,7	12	37,8	13,3	22,6-64,7	12	24,8	8,8	14,8-41,1	11	34,0	16,2	13,2-66,8
MRT (h)	8	14,0	5,0	8,6-25,5	12	23,6	5,0	15,3-33,6	12	20,0	4,4	11,6-28,6	10	43,1	22,1	15,6-85,1
C _{max} (j.m./mL)	12	1,65	0,63	0,93-3,36	12	2,29	0,59	1,52-3,66	12	1,68	0,50	1,04-2,66	12	0,96	0,25	0,57-1,32
T _{max} (h)	12	0,25a		0,25-1,03	12	0,25a		0,25-1,00	12	0,25a		0,25-1,00	12	1,00a		0,25-30,00
C _{min} (j.m./mL)	12	0,01	0,01	0,00-0,03	12	0,10	0,05	0,02-0,17	12	0,05	0,02	0,02-0,09	12	0,21	0,18	0,03-0,59
Całkowity klirens (mL/(h*kg))	12	6,09	1,66	3,06-9,32	12	3,57	0,69	2,61-4,78	12	3,53	0,89	2,32-4,77	11	1,33	0,59	0,62-2,47
V _{ss} (mL/kg)	8	74,8	35,3	44,7-158,0	12	82,8	18,6	64,5-128,4	12	68,6	15,7	47,5-93,7	10	48,1	15,3	24,8-72,9

^amediana

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; SD = odchylenie standardowe; T_{max} = czas najwyższego stężenia; V_{ss} = średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; VWF:Ag = czynnik Von Willebranda: antygen; VWF:CB

= czynnik Von Willebranda wiązanie kolegenowe; VWF:RCo = czynnik Von Willebranda: kofaktor ryostocetyny; FVIII:C = czynnik VIII: koagulant.

Względny odsetek HMV VWF w Voncento w porównaniu do normalnego osocza ludzkiego wynosi średnio 86%. Względna ekspresja multimerów HMV VWF u pacjentów z VWD po infuzji Voncento wynosiła około 10% (przy użyciu półilościowej analizy multimerów).

Hemofilia A

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

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

Parametr	FVIII:C			
	N	Średnia	SD	Zakres
Odzysk przyrostowy (kg/mL)	16	0,021	0,006	0,011-0,032
Okres półtrwania (h)	16	13,40	2,53	8,78-18,51
AUC ₀₋₄₈ (h*j.m./mL)	16	13,79	3,79	7,04-21,79
MRT (h)	16	16,96	3,68	11,29-26,31
C _{max} (j.m./mL)	16	1,07	0,28	0,57-1,57
T _{max} (h)	16	0,81	0,94	0,42-4,03
C _{min} (j.m./mL)	16	0,060	0,028	0,021-0,111
Całkowity klirens (mL/(h*kg))	16	3,92	1,22	2,30-7,11
V _{ss} (mL/kg)	16	65,33	20,65	35,07-113,06

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; SD = odchylenie standardowe; T_{max} = czas najwyższego stężenia; V_{ss} = średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; FVIII:C = czynnik VIII: koagulant.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów młodszych niż 12 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Voncento zawiera F VIII i VWF jako składniki aktywne, pochodzące z ludzkiego osocza i działające jak endogenne składniki osocza. Przedkliniczne badania polegające na wielokrotnym podawaniu (toksyczność przewlekła, rakotwórczość 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 wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Wykazano, że po rekonstytucji produkt zachowuje stabilność fizykochemiczną przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być wykorzystany natychmiast. W przeciwnym wypadku, czas i warunki przechowywania produktu przed podaniem określone są na odpowiedzialność użytkownika; normalnie, produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.

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

Opakowania bezpośrednie

Proszek (500 j.m./1200 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).

Opakowania

Opakowanie z 500 j.m./1200 j.m.:

1 fiołka z proszkiem

1 fiołka z rozpuszczalnikiem

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

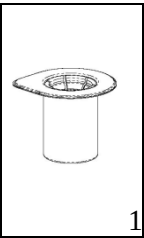
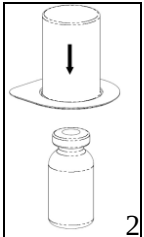
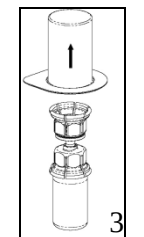
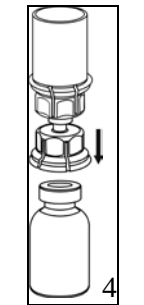
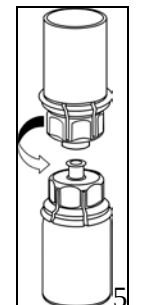
Informacje ogólne

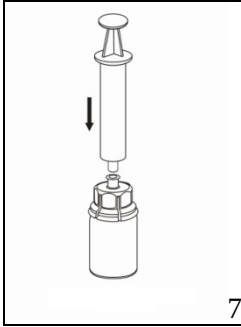
Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący. Po przefiltrowaniu/pobraniu (patrz poniżej) zrekonstruowany produkt powinien zostać oceniony wizualnie w celu wykluczenia obecności cząstek i przebarwień. Nie używać roztworów wyraźnie mętnych lub roztworów zawierających kłaczkę lub cząstki stałe.

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

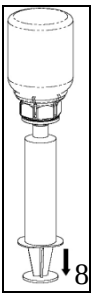
Rekonstrukcja

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 Mix2Vial.

	1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial usuwając folię zabezpieczającą. Nie wyjmować Mix2Vial z blistra!
	2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z blistra zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiolki rozpuszczalnika i naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki rozpuszczalnika.
	3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć blister pociągając go pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę aby zdjąć jedynie blister a nie cały zestaw Mix2Vial.
	4. Umieścić fiolkę z proszkiem na czystej i gładkiej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem z przyłączonym zestawem Mix2Vial i założyć przezroczystą część łącznika na korek fiolki z produktem. Naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki z produktem. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przetransferowany do fiolki z produktem leczniczym.
	5. Jedną ręką uchwycić fiolkę z produktem leczniczym przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiolkę z rozpuszczalnikiem także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części unikając nadmiernego spieniania produktu podczas rozpuszczania. 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 zestawu Mix 2Vial. Nie wstrząsać.
	7. Nabrać powietrza do pustej jałowej strzykawki. Trzymając fiolkę z produktem leczniczym pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial. Wstrzyknąć powietrze do fiołki z produktem leczniczym.

Pobieranie i podawanie

	8. Przytrzymując tłok strzykawki, odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać roztwór do strzykawki, powoli odcinając tłok.
	9. Po napełnieniu strzykawki roztworem, mocno uchwycić cylinder strzykawki (utrzymując strzykawkę tłokiem do dołu) i odłączyć przezroczysty zestaw Mix2Vial od strzykawki.

W celu wykonania iniekcji produktu Voncento należy używać jedynie dołączonych zestawów do podawania, ponieważ F VIII 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 preparatu 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.

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/1/13/857/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}

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>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera nominalnie:

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

Po rekonstytucji 10 mililitrami roztwór zawiera 100 j.m./ml F VIII i 240 j.m./ml VWF

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sód około 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml).

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

Choroba von Willebranda (VWD)

Leczenie krwotoków lub zapobieganie i leczenie 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.

* Moc F VIII (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:RCo określa się przy użyciu standardów WHO dla VWF. Swoista aktywność VWF w Voncento, przed dodaniem stabilizatora, wynosi około 100 j.m. VWF:RCo/mg białka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Decyzja dotycząca zastosowania leczenia domowego krwawień u chorych z VWD oraz profilaktyka i leczenie krwawień 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.

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%).

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 preparatu 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 produkt z F VIII zawierającym VWF, lekarz prowadzący powinien brać pod uwagę, że długotrwałe leczenie preparatem 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 preparatu VWF zawierającego mniejszą ilość FVIII (patrz punkt 5.2).

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 FVIII, od lokalizacji i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta.

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

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

Leczenie na żądanie

Przeliczenie wymaganej dawki FVIII opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 j.m. F 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 dla aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl) w korespondującym 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 godziny 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 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 godziny do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania do uzyskania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności czynnika VIII.

W czasie leczenia należy właściwie oznaczać poziom F VIII w celu ustalenia właściwej dawki, która ma być podana pacjentowi oraz częstości powtarzania wlewów. W przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności F VIII w osoczu). Reakcje poszczególnych pacjentów na F VIII mogą być zróżnicowane, z uwagi na różne poziomy odzysku in vivo oraz różne czasy półtrwania.

Profilaktyka

W celu prowadzenia długoterminowej profilaktyki u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosuje się 20 do 40 j.m. F VIII na kg masy ciała co 2-3 dni. W niektórych przypadkach,

szczególnie u pacjentów w młodszy wieku, konieczne jest podawanie tego czynnika częściej lub w większych dawkach.

Pacjenci nie poddawani dotąd leczeniu

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u pacjentów nie poddawanych dotąd leczeniu nie zostało potwierdzone.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie w VWD i hemofilii A u młodzieży w wieku 12 do 18 lat określa się na podstawie masy ciała i z tego powodu opiera się na tych samych wytycznych jak dla dorosłych. Częstość podawania powinna zawsze zależeć od klinicznej skuteczności w poszczególnym przypadku.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u dzieci w wieku do 12 lat nie zostało potwierdzone, a dane dotyczące stosowania produktu w tej grupie są niedostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki dla pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Produkt należy zrekonstruować zgodnie z opisem podanym w punkcie 6.6. Zrekonstruowany 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 jakiegokolwiek 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 części 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 da się całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanych 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 parwovirus 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.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu Voncento odnotować nazwę i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z daną serią leku.

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 F VIII 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 w celu niedopuszczania do utrzymywania się nadmiernych poziomów FVIII:C w osoczu, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko zakrzepicy. Należy rozważyć włączenie środków przeciwwzakrzepowych (patrz również punkt 5.2).

U pacjentów chorujących na chorobę von Willebranda (VWD), zwłaszcza typ 3 choroby, mogą pojawić się neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciwko VWF. Jeśli nie uzyskano oczekiwanych poziomów aktywności VWR:RC₀, 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

Tworzenie się neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciwko F VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Inhibitory te to zwykle immunoglobuliny IgG skierowane przeciwko działaniu prokoagulacyjnemu F VIII, które oblicza się w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko pojawienia się u pacjenta inhibitorów jest związane z ekspozycją na czynnik VIII, które to ryzyko jest najwyższe w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach inhibitory pojawiają się po pierwszych 100 dniach od ekspozycji.

Przypadki nawracającego inhibitora (niskie miano) zaobserwowano po zmianie z jednego produktu zawierającego czynnik VIII na inny u uprzednio leczonych pacjentów z ponad 100 dniami ekspozycji, u których w wywiadzie stwierdzono rozwój inhibitora. Dlatego zaleca się uważne monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia inhibitora po każdej zmianie produktu.

Zazwyczaj wszyscy pacjenci leczeni ludzkim VIII czynnikiem krzepnięcia powinni być uważnie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne i badania laboratoryjne. Jeśli oczekiwane poziomy aktywności czynnika VIII w osoczu nie są osiągnięte lub

krwawienia nie udaje się opanować za pomocą odpowiedniej dawki, należy wykonać badanie w kierunku obecności inhibitorów F VIII. U pacjentów z wysokim poziomem inhibitorów terapia czynnikiem VIII może okazać się nieskuteczna i należy rozważyć inne metody leczenia. Tacy pacjenci powinni być leczeni przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z hemofilią A oraz z inhibitorami czynnika VIII.

Zawartość sodu

Ten produkt zawiera do 29,50 mg (1,28 mmol) sodu w fiolce. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów będących na kontrolowanej diecie sodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano żadnych interakcji VWF i F VIII 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 u dorosłych i młodzieży 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 ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$ i $<$

1/100); rzadko ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja Układów Narządowych (MedDRA)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hamowanie FVIII	Bardzo rzadko
	Hamowanie VWF	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (z tachykardią, bólem w klatce piersiowej, i dyskomfortem w jej obrębie oraz bólem pleców włącznie)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu naczyniowego	Epizody zakrzepowo-zatorowe	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Gorączka	Bardzo rzadko
	Ból głowy	Bardzo rzadko
Badania laboratoryjne	Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby	Bardzo rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Hamowanie FVIII: U pacjentów z hemofilią A może dojść do wytworzenia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciw FVIII. Jeśli takie inhibitory wystąpią, stan ten będzie objawiał się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich przypadkach zalecany jest kontakt z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. Nie ma doświadczenia z badań klinicznych z produktem Voncento u uprzednio nieleczonych pacjentów (PUPs). Dlatego nie ma dostępnych aktualnych danych na temat częstości występowania klinicznie istotnych swoistych inhibitorów.

Hamowanie 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 F VIII 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 badaniach klinicznych stwierdzono jeden przypadek zastosowania zbyt dużej dawki (podano dawkę dwukrotnie wyższą od zalecanej). Nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z tym przypadkiem.

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 w połączeniu z czynnikiem krzepnięcia VIII.
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 podściółkowej naczynia w miejscu jego uszkodzenia (ponieważ wiąże się z tkanką podściółkową 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 preparatu FVIII:C zawierającego VWF przywraca normalny poziom FVIII:C natychmiast po pierwszej infuzji.

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedstawiania wyników badań dla produktu Vocento u pacjentów od urodzenia do < 12 roku życia z VWD.

Hemofilia A

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

Kompleks F VIII/VWF składa się z dwóch cząsteczek (F VIII 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.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań klinicznych produktu leczniczego Voncento u pacjentów z Hemofilią A, w wieku od urodzenia do poniżej 12 roku życia.

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 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	Średnia	SD	Zakres	N	Średnia	SD	Zakres	N	Średnia	SD	Zakres	N	Średnia	SD	Zakres
Odzysk przyrostowy (kg/mL)	12	0,017	0,002	0,01-0,02	12	0,018	0,002	0,01-0,02	12	0,020	0,004	0,02-0,02	12	0,025	0,006	0,02-0,04
Okres półtrwania (h)	8	13,7	9,2	6,1-35,1	12	18,3	4,0	11,4-27,0	12	16,0	4,6	9,4-25,1	10	28,0	15,7	7,7-57,5
AUC ₀₋₇₂ (h*j.m./mL)	12	17,7	9,7	12,7-22,7	12	37,8	13,3	22,6-64,7	12	24,8	8,8	14,8-41,1	11	34,0	16,2	13,2-66,8
MRT (h)	8	14,0	5,0	8,6-25,5	12	23,6	5,0	15,3-33,6	12	20,0	4,4	11,6-28,6	10	43,1	22,1	15,6-85,1
C _{max} (j.m./mL)	12	1,65	0,63	0,93-3,36	12	2,29	0,59	1,52-3,66	12	1,68	0,50	1,04-2,66	12	0,96	0,25	0,57-1,32
T _{max} (h)	12	0,25a		0,25-1,03	12	0,25a		0,25-1,00	12	0,25a		0,25-1,00	12	1,00a		0,25-30,00
C _{min} (j.m./mL)	12	0,01	0,01	0,00-0,03	12	0,10	0,05	0,02-0,17	12	0,05	0,02	0,02-0,09	12	0,21	0,18	0,03-0,59
Całkowity klirens (mL/(h*kg))	12	6,09	1,66	3,06-9,32	12	3,57	0,69	2,61-4,78	12	3,53	0,89	2,32-4,77	11	1,33	0,59	0,62-2,47
V _{ss} (mL/kg)	8	74,8	35,3	44,7-158,0	12	82,8	18,6	64,5-128,4	12	68,6	15,7	47,5-93,7	10	48,1	15,3	24,8-72,9

^amediana

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; SD = odchylenie standardowe; T_{max} = czas najwyższego stężenia; V_{ss} = średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; VWF:Ag = czynnik Von Willebranda: antygen; VWF:CB

= czynnik Von Willebranda: wiązanie kolegenowe; VWF:RCo = czynnik Von Willebranda: kofaktor ryostocetyny; FVIII:C = czynnik VIII: koagulant.

Względny odsetek HMV VWF w Voncento w porównaniu do normalnego osocza ludzkiego wynosi średnio 86%. Względna ekspresja multimerów HMV VWF u pacjentów z VWD po infuzji Voncento wynosiła około 10% (przy użyciu półilościowej analizy multimerów).

Hemofilia A

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

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

	FVIII:C			
Parametr	N	Średnia	SD	Zakres
Odzysk przyrostowy (kg/mL)	16	0,021	0,006	0,011-0,032
Okres półtrwania (h)	16	13,40	2,53	8,78-18,51
AUC ₀₋₄₈ (h*j.m./mL)	16	13,79	3,79	7,04-21,79
MRT (h)	16	16,96	3,68	11,29-26,31
C _{max} (j.m./mL)	16	1,07	0,28	0,57-1,57
T _{max} (h)	16	0,81	0,94	0,42-4,03
C _{min} (j.m./mL)	16	0,060	0,028	0,021-0,111
Całkowity klirens (mL/(h*kg))	16	3,92	1,22	2,30-7,11
V _{ss} (mL/kg)	16	65,33	20,65	35,07-113,06

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; SD = odchylenie standardowe; T_{max} = czas najwyższego stężenia; V_{ss} = średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; FVIII:C = czynnik VIII: koagulant.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów młodszych niż 12 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Voncento zawiera F VIII i VWF jako składniki aktywne, pochodzące z ludzkiego osocza i działające jak endogenne składniki osocza. Przedkliniczne badania polegające na wielokrotnym podawaniu (toksyczność przewlekła, rakotwórczość 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

2 lata.

Wykazano, że po rekonstytucji produkt zachowuje stabilność fizykochemiczną przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być wykorzystany natychmiast. W przeciwnym wypadku, czas i warunki przechowywania produktu przed podaniem określone są na odpowiedzialność użytkownika; normalnie, produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.

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

Opakowania bezpośrednie

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

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

Opakowania

Opakowanie z 1000 j.m./2400 j.m.:

1 fiołka z proszkiem

1 fiołka z rozpuszczalnikiem

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

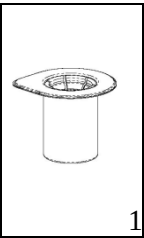
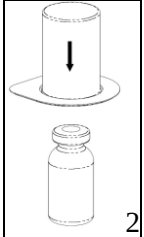
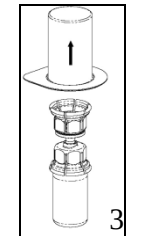
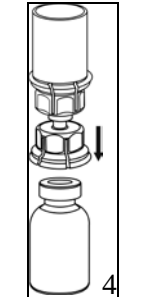
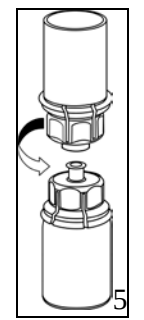
Informacje ogólne

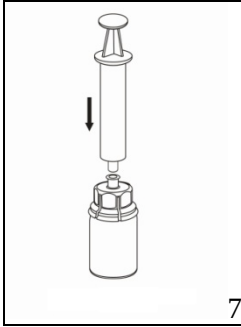
Roztwór powinien być przejrzysty lub lekko opalizujący. Po przefiltrowaniu/pobraniu (patrz poniżej) zrekonstruowany produkt powinien zostać oceniony wizualnie w celu wykluczenia obecności cząstek i przebarwień. Nie używać roztworów wyraźnie mętnych lub roztworów zawierających kłaczkę lub cząstki stałe.

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

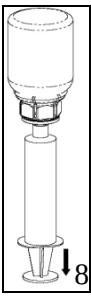
Rekonstrukcja

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 Mix2Vial.

	1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial usuwając folię zabezpieczającą. Nie wyjmować Mix2Vial z blistra!
	2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z blistra zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiolki rozpuszczalnika i naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki rozpuszczalnika.
	3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć blister pociągając go pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę aby zdjąć jedynie blister a nie cały zestaw Mix2Vial.
	4. Umieścić fiolkę z proszkiem na czystej i gładkiej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem z przyłączonym zestawem Mix2Vial i założyć przezroczystą część łącznika na korek fiolki z produktem. Naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki z produktem. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przetransferowany do fiolki z produktem leczniczym.
	5. Jedną ręką uchwycić fiolkę z produktem leczniczym przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiolkę z rozpuszczalnikiem także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części unikając nadmiernego spieniania produktu podczas rozpuszczania. 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 zestawu Mix 2Vial. Nie wstrząsać.
	7. Nabrać powietrza do pustej jałowej strzykawki. Trzymając fiolkę z produktem leczniczym pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial. Wstrzyknąć powietrze do fiołki z produktem leczniczym.

Pobieranie i podawanie

	8. Przytrzymując tłok strzykawki, odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać roztwór do strzykawki, powoli odcinając tłok.
	9. Po napełnieniu strzykawki roztworem, mocno uchwycić cylinder strzykawki (utrzymując strzykawkę tłokiem do dołu) i odłączyć przezroczysty zestaw Mix2Vial od strzykawki.

W celu wykonania iniekcji produktu Voncento należy używać jedynie dołączonych zestawów do podawania, ponieważ F VIII 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 preparatu 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.

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/1/13/857/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}

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
3000 Bern
Szwajcaria

CSL Ltd., Biotherapies Division
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. /600 j.m.

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

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

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

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**

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/1/13/857/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

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

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Voncento 250 j.m. / 600 j.m
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
Do podawania i.v.

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**

5ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**(Karton 500 j.m./1200 j.m.)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

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: chlorek wapnia, albumina ludzka, sodu chlorek, sodu cytrynian, sacharoza, trometamol

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

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**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 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

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

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

**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. / 1200 j.m.
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
Do podawania i.v.

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. / 1200 j.m.

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

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: chlorek wapnia, albumina ludzka, sodu chlorek, sodu cytrynian, sacharoza, trometamol

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

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**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 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/1/13/857/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

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

**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 / 1200 j.m.
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
Do podawania i.v.

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. / 2400 j.m.

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

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: chlorek wapnia, albumina ludzka, sodu chlorek, sodu cytrynian, sacharoza, trometamol

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

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**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 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

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

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

**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. / 2400 j.m.
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
Do podawania i.v.

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

-

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
Ludzki VIII czynnik krzepnięcia,
Ludzki czynnik von Willebranda

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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

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 aktywne nazwane ludzkim VIII czynnikiem krzepnięcia (FVIII) i ludzkim czynnikiem von Willebranda (VWF).

Voncento jest stosowany w celu zapobiegania lub zatrzymania krwawień spowodowanych brakiem VWF u chorych z chorobą von Willebrandta i brakiem F VIII u chorych z hemofilią A.

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

VWF i F VIII 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 F VIII. 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 F VIII lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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 się **inhibitorów** (przeciwciał) jest znanym powikłaniem leczenia, które może wystąpić podczas leczenia powodując zatrzymanie prawidłowego działania terapii. Jeśli krwawienie nie jest kontrolowane za pomocą Voncento, należy natychmiast powiadomić lekarza. Pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wytwarzania inhibitorów.
- 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 nieznanymi 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 zapalenie wątroby).

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

Zakażenie parwowirusem 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 sierpowatej 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.

Szczególnie zaleca się, aby przy każdym podaniu Voncento zanotować datę podania, numer serii oraz wstrzykniętą objętość w dzienniku terapii.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano badań klinicznych Voncento u dzieci w wieku poniżej 12 roku życia. Z tego powodu Voncento nie jest wskazany do użycia u dzieci w wieku poniżej 12 roku życia.

Inne leki i Voncento

- 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 sól

Voncento zawiera do 14,75 mg (0,64 mmol) sodu na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów będących na kontrolowanej diecie sodowej.

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 F VIII 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

Dawkę w VWD i hemofilii A u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat określa się na podstawie masy ciała i stosując tę samą zasadę jak dla dorosłych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki Voncento

W badaniach klinicznych stwierdzono jeden przypadek zastosowania zbyt dużej dawki (podano dwukrotnie wyższą od zalecanej). Nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z tym przypadkiem.

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

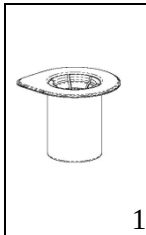
- Proszek musi być zmieszany z rozpuszczalnikiem (częścią płynną) oraz pobrany z fiolki w warunkach aseptycznych.
- Voncento nie należy mieszać z innymi lekami, rozcieńczalnikami lub rozpuszczalnikami oprócz wymienionych w punkcie 6.
- Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący np. oglądany 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.

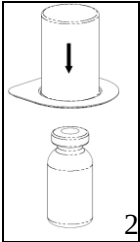
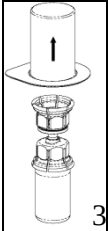
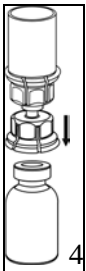
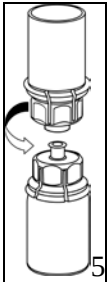
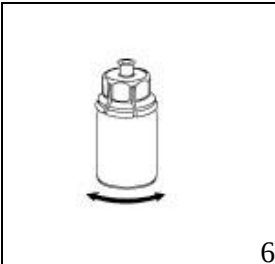
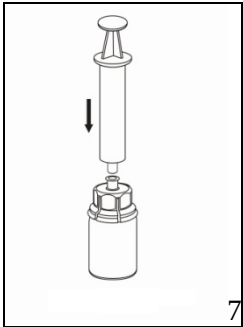
Rekonstytucja

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.

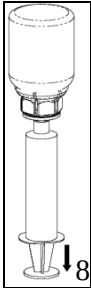
NIE poddawać fiolek bezpośredniemu działaniu źródeł ciepła. Fiolek nie wolno podgrzewać do temperatury wyższej niż temperatura ciała (37°C).

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

	1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial usuwając folię zabezpieczającą. Nie wyjmować Mix2Vial z blistra!
---	--

	2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z blistra zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiolki rozpuszczalnika i naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki rozpuszczalnika.
	3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć blister pociągając go pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę aby zdjąć jedynie blister a nie cały zestaw Mix2Vial.
	4. Umieścić fiolkę z proszkiem na gładkiej i twardej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem z zestawu Mix2Vial i założyć przezroczystą część łącznika na korek fiolki z produktem. Naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki z produktem. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przetransferowany do fiolki z lekiem.
	5. Jedną ręką uchwycić fiolkę z lekiem przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiolkę z rozpuszczalnikiem także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części unikając nadmiernego spieniania produktu podczas rozpuszczania. 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 zestawu Mix 2Vial. Nie wstrząsać.
	7. Nabrać powietrza do pustej jałowej strzykawki. Trzymając fiolkę z lekiem pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem leczniczym.

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 zestaw Mix2Vial od strzykawki.

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 (patrz poniżej)
- jeśli stwierdzone zostanie nieprawidłowe działanie leku
- jeśli wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia krążenia w kończynach (np. zimne i białe kończyny) lub ważnych organów wewnętrznych (np. ostry ból w klatce piersiowej).

Następujące działania niepożądane występowały *bardzo rzadko* (u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów):

- Reakcje alergiczne zostały zaobserwowane i 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, pokrzywka, świszczący oddech, pieczenie i kłucie w miejscu infuzji, dreszcze, uderzenia gorąca, wysypka 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. W przypadku wystąpienia powyższych należy natychmiast przerwać podawanie leku i skontaktować się z lekarzem.

- Hamowanie FVIII/VWF: Lek przestaje działać prawidłowo (ciągłe krwawienie). U pacjenta może dojść do wytworzenia inhibitorów (przeciwciał neutralizujących) przeciw FVIII/VWF, w takim przypadku FVIII/VWF nie będą działały poprawnie. W takich przypadkach należy natychmiast zaprzestać stosowania leku i skontaktować się z lekarzem
- Istnieje ryzyko tworzenia się skrzepów krwi (zakrzepica), zwłaszcza u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka (patrz także punkt 2.).
- Wzrost temperatury ciała
- Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby
- Zaburzenia smaku
- Bóle głowy

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Oczekuje się, że działania niepożądane u dzieci 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.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Nie zamrażać.
- Zrekonstruowany produkt powinien zostać zużyty natychmiast.
- Jeżeli sporządzony roztwór nie jest podany natychmiast, na odpowiedzialność użytkownika, czas i warunki przechowywania produktu po rekonstrukcji nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8 °C.
- Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Voncento

Substancjami czynnymi leku są:

250 j.mFVIII i 600 j.m. VWF na fiołkę; po rekonstrukcji z 5 ml wody do wstrzykiwań ok. 50 j.m./ml FVIII i 120 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 ostatni paragraf punktu 2.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

Jak wygląda Voncento i co zawiera opakowanie

Voncento ma postać białego proszku i jest dostarczany z rozpuszczalnikiem w postaci wody do wstrzykiwań.

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

Opakowanie

Jedno opakowanie z 250 j.m./600 j.m. zawiera:

- 1 fiolka z proszkiem
- 1 fiolka z 5 ml wody do wstrzykiwań

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 16 38 80 80

Lietuva

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

България

Новимед ООД
Тел: +359 2 850 8617

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 16 38 80 80

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 241 416 442

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

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Ελλάδα

CSL Behring ΜΕΠΕ
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

Imed Poland Sp.z o.o.
Tel: +48 22 663 43 10

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 UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

AKHΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ
Τηλ: +357 22677038

Latvija

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 0171

Slovenija

MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

TIMED, s.r.o.
Tel: +421 2 4820 95 11

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom

CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>

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 Willebrand**

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%).

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 preparatu 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.

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 produktów zawierających czynnik VIII. Działanie czynnika VIII w osoczu jest wyrażone jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub 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 wymienionych poniżej zdarzeń krwotocznych, aktywność czynnika VIII nie powinna spaść poniżej podanych wartości aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl) w korespondującym 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 godziny 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 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 godziny do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności czynnika VIII.

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

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.

Pacjenci nie poddawani dotąd leczeniu

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u pacjentów nie poddawanych dotąd leczeniu nie zostało potwierdzone.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie w VWD i hemofilii A u młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat określa się na podstawie masy ciała i z tego powodu opiera się na tych samych wytycznych jak dla dorosłych. Częstość podawania powinna zawsze zależeć od klinicznej skuteczności w poszczególnym przypadku.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u dzieci w wieku do 12 lat nie zostało potwierdzone, a dane dotyczące stosowania leku w tej grupie są niedostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki dla pacjentów w podeszłym wieku.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
Ludzki VIII czynnik krzepnięcia,
Ludzki czynnik von Willebranda

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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

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 aktywne nazwane ludzkim VIII czynnikiem krzepnięcia (FVIII) i ludzkim czynnikiem von Willebranda (VWF).

Voncento jest stosowany w celu zapobiegania lub zatrzymania krwawień spowodowanych brakiem VWF u chorych z chorobą von Willebrandta i brakiem F VIII u chorych z hemofilią A.

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

VWF i F VIII 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 F VIII. 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 F VIII lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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 się **inhibitorów** (przeciwciał) jest znanym powikłaniem leczenia, które może wystąpić podczas leczenia powodując zatrzymanie prawidłowego działania terapii. Jeśli krwawienie nie jest kontrolowane za pomocą Voncento, należy natychmiast powiadomić lekarza. Pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wytwarzania inhibitorów.
- 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 nieznanymi 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 „beztoczkowego” wirusa zapalenia wątroby typu A (który również zapalenie wątroby).

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

Zakażenie parwowirusem 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 sierpowatej 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.

Szczególnie zaleca się, aby przy każdym podaniu Voncento zanotować datę podania, numer serii oraz wstrzykniętą objętość w dzienniku terapii.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano badań klinicznych Voncento u dzieci w wieku poniżej 12 roku życia. Z tego powodu Voncento nie jest wskazany do użycia u dzieci w wieku poniżej 12 roku życia.

Inne leki i Voncento

- 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 sól

Voncento zawiera do 29,50 mg (1,28 mmol) sodu na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów będących na kontrolowanej diecie sodowej.

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 F VIII 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

Dawkę w VWD i hemofilii A u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat określa się na podstawie masy ciała i stosując tę samą zasadę jak dla dorosłych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki Voncento

W badaniach klinicznych stwierdzono jeden przypadek zastosowania zbyt dużej dawki (podano dwukrotnie wyższą od zalecanej). Nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z tym przypadkiem.

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

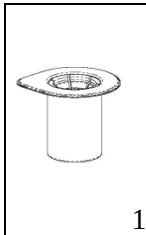
- Proszek musi być zmieszany z rozpuszczalnikiem (częścią płynną) oraz pobrany z fiolki w warunkach aseptycznych.
- Voncento nie należy mieszać z innymi lekami, rozcieńczalnikami lub rozpuszczalnikami oprócz wymienionych w punkcie 6.
- Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący np. oglądany 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.

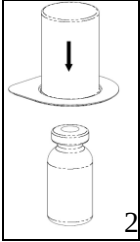
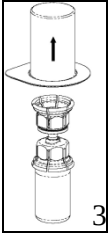
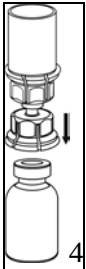
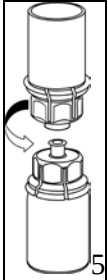
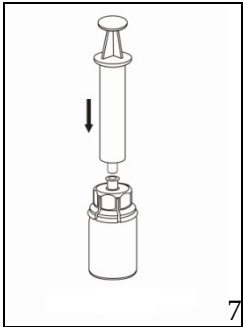
Rekonstytucja

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.

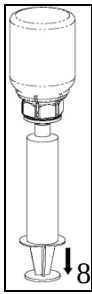
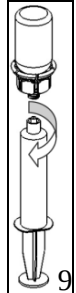
NIE poddawać fiolek bezpośredniemu działaniu źródeł ciepła. Fiolek nie wolno podgrzewać do temperatury wyższej niż temperatura ciała (37°C).

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

	1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial usuwając folię zabezpieczającą. Nie wyjmować Mix2Vial z blistra!
---	---

 2	2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z blistra zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiolki rozpuszczalnika i naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki rozpuszczalnika.
 3	3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć blister pociągając go pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę aby zdjąć jedynie blister a nie cały zestaw Mix2Vial.
 4	4. Umieścić fiolkę z proszkiem na gładkiej i twardej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem z zestawu Mix2Vial i założyć przezroczystą część łącznika na korek fiolki z produktem. Naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki z produktem. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przetransferowany do fiolki z lekiem.
 5	5. Jedną ręką uchwycić fiolkę z lekiem przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiolkę z rozpuszczalnikiem także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części unikając nadmiernego spieniania produktu podczas rozpuszczania. Fiolkę po rozpuszczalniku wraz z niebieską końcówką zestawu Mix2Vial usunąć.
 6	6. Doprowadzić do pełnego rozpuszczenia produktu delikatnie poruszając ruchem obrotowym fiolkę z produktem z przyłączoną przezroczystą końcówką zestawu Mix 2Vial. Nie wstrząsać.
 7	7. Nabrać powietrza do pustej jałowej strzykawki. Trzymając fiolkę z lekiem pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem leczniczym.

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 zestaw Mix2Vial od strzykawki.

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 (patrz poniżej)
- jeśli stwierdzone zostanie nieprawidłowe działanie leku
- jeśli wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia krążenia w kończynach (np. zimne i białe kończyny) lub ważnych organów wewnętrznych (np. ostry ból w klatce piersiowej).

Następujące działania niepożądane występowały *bardzo rzadko* (u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów):

- Reakcje alergiczne zostały zaobserwowane i 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, pokrzywka, świszczący oddech, pieczenie i klucie w miejscu infuzji, dreszcze, uderzenia gorąca, wysypka 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. W przypadku wystąpienia powyższych należy natychmiast przerwać podawanie leku i skontaktować się z lekarzem.
- Hamowanie FVIII/VWF: Lek przestaje działać prawidłowo (ciągłe krwawienie). U pacjenta może dojść do wytworzenia inhibitorów (przeciwciał neutralizujących) przeciw FVIII/VWF, w takim przypadku FVIII/VWF nie będą działały poprawnie. W takich przypadkach należy natychmiast zaprzestać stosowania leku i skontaktować się z lekarzem
- Istnieje ryzyko tworzenia się skrzepów krwi (zakrzepica), zwłaszcza u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka (patrz także punkt 2.).
- Wzrost temperatury ciała
- Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby
- Zaburzenia smaku
- Bóle głowy

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Oczekuje się, że działania niepożądane u dzieci 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.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Nie zamrażać.
- Zrekonstruowany produkt powinien zostać zużyty natychmiast.
- Jeżeli sporządzony roztwór nie jest podany natychmiast, na odpowiedzialność użytkownika, czas i warunki przechowywania produktu po rekonstytucji nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8°C.
- Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Voncento

Substancjami czynnymi leku są:

500 j.m.FVIII i 1200 j.m. VWF na fiołkę; po rekonstytucji z 10 ml wody do wstrzykiwań ok. 50 j.m./ml FVIII i 120 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 ostatni paragraf punktu 2.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

Jak wygląda Voncento i co zawiera opakowanie

Voncento ma postać białego proszku i jest dostarczany z rozpuszczalnikiem w postaci wody do wstrzykiwań.

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

Opakowanie

Jedno opakowanie z 500 j.m./1200 j.m. zawiera:

- 1 fiolka z proszkiem
- 1 fiolka z 10 ml wody do wstrzykiwań

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 16 38 80 80

Lietuva

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

България

Новимед ООД
Тел: +359 2 850 8617

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 16 38 80 80

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 241 416 442

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

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Ελλάδα

CSL Behring ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

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 UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

AKHΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ
Τηλ: +357 22677038

Latvija

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Polska

Imed Poland Sp.z o.o.
Tel: +48 22 663 43 10

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 0171

Slovenija

MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

TIMED, s.r.o.
Tel: +421 2 4820 95 11

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom

CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>

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%).

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 preparatu 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.

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 produktów zawierających czynnik VIII. Działanie czynnika VIII w osoczu jest wyrażone jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub 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 wymienionych poniżej zdarzeń krwotocznych, aktywność czynnika VIII nie powinna spaść poniżej podanych wartości dla aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl) w korespondującym 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 godziny 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 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 godziny do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności czynnika VIII.

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

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.

Pacjenci nie poddawani dotąd leczeniu

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u pacjentów nie poddawanych dotąd leczeniu nie zostało potwierdzone.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie w VWD i hemofilii A u młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat określa się na podstawie masy ciała i z tego powodu opiera się na tych samych wytycznych jak dla dorosłych. Częstość podawania powinna zawsze zależeć od klinicznej skuteczności w poszczególnym przypadku.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u dzieci w wieku do 12 lat nie zostało potwierdzone, a dane dotyczące stosowania leku w tej grupie są niedostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki dla pacjentów w podeszłym wieku.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
Ludzki VIII czynnik krzepnięcia,
Ludzki czynnik von Willebranda

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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

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 aktywne nazwane ludzkim VIII czynnikiem krzepnięcia (FVIII) i ludzkim czynnikiem von Willebranda (VWF).

Voncento jest stosowany w celu zapobiegania lub zatrzymania krwawień spowodowanych brakiem VWF u chorych z chorobą von Willebrandta i brakiem F VIII u chorych z hemofilią A.

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

VWF i F VIII 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 F VIII. 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 F VIII lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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 się **inhibitorów** (przeciwciał) jest znanym powikłaniem leczenia, które może wystąpić podczas leczenia powodując zatrzymanie prawidłowego działania terapii. Jeśli krwawienie nie jest kontrolowane za pomocą Voncento, należy natychmiast powiadomić lekarza. Pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wytwarzania inhibitorów.
- 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 przeciwwirusowe

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 zapalenie wątroby).

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

Zakażenie parwowirusem 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 sierpowatej 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.

Szczególnie zaleca się, aby przy każdym podaniu Voncento zanotować datę podania, numer serii oraz wstrzykniętą objętość w dzienniku terapii.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano badań klinicznych Voncento u dzieci w wieku poniżej 12 roku życia. Z tego powodu Voncento nie jest wskazany do użycia u dzieci w wieku poniżej 12 roku życia.

Inne leki i Voncento

- 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 sól

Voncento zawiera do 14,75 mg (0,64 mmol) sodu na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów będących na kontrolowanej diecie sodowej.

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 F VIII 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

Dawkę w VWD i hemofilii A u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat określa się na podstawie masy ciała i stosując tę samą zasadę jak dla dorosłych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki Voncento

W badaniach klinicznych stwierdzono jeden przypadek zastosowania zbyt dużej dawki (podano dwukrotnie wyższą od zalecanej). Nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z tym przypadkiem.

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

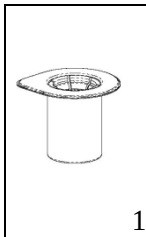
- Proszek musi być zmieszany z rozpuszczalnikiem (częścią płynną) oraz pobrany z fiolki w warunkach aseptycznych.
- Voncento nie należy mieszać z innymi lekami, rozcieńczalnikami lub rozpuszczalnikami oprócz wymienionych w punkcie 6.
- Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący np. oglądany 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.

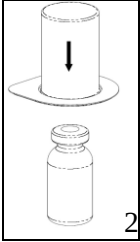
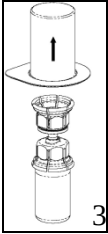
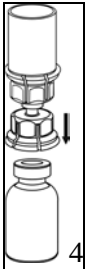
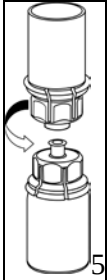
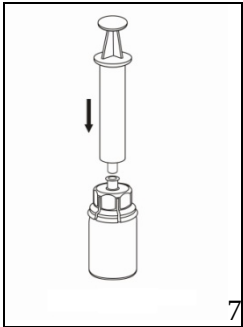
Rekonstytucja

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.

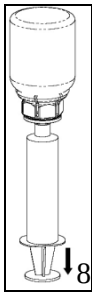
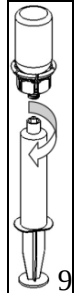
NIE poddawać fiolek bezpośredniemu działaniu źródeł ciepła. Fiolek nie wolno podgrzewać do temperatury wyższej niż temperatura ciała (37°C).

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

	1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial usuwając folię zabezpieczającą. Nie wyjmować Mix2Vial z blistra!
---	--

 2	2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z blistra zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiolki rozpuszczalnika i naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki rozpuszczalnika.
 3	3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć blister pociągając go pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę aby zdjąć jedynie blister a nie cały zestaw Mix2Vial.
 4	4. Umieścić fiolkę z proszkiem na gładkiej i twardej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem z zestawu Mix2Vial i założyć przezroczystą część łącznika na korek fiolki z produktem. Naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki z produktem. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przetransferowany do fiolki z lekiem.
 5	5. Jedną ręką uchwycić fiolkę z lekiem przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiolkę z rozpuszczalnikiem także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części unikając nadmiernego spieniania produktu podczas rozpuszczania. Fiolkę po rozpuszczalniku wraz z niebieską końcówką zestawu Mix2Vial usunąć.
 6	6. Doprowadzić do pełnego rozpuszczenia produktu delikatnie poruszając ruchem obrotowym fiolkę z produktem z przyłączoną przezroczystą końcówką zestawu Mix 2Vial. Nie wstrząsać.
 7	7. Nabrać powietrza do pustej jałowej strzykawki. Trzymając fiolkę z lekiem pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem leczniczym.

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 zestaw Mix2Vial od strzykawki.

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 (patrz poniżej)
- jeśli stwierdzone zostanie nieprawidłowe działanie leku
- jeśli wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia krążenia w kończynach (np. zimne i białe kończyny) lub ważnych organów wewnętrznych (np. ostry ból w klatce piersiowej).

Następujące działania niepożądane występowały *bardzo rzadko* (u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów):

- Reakcje alergiczne zostały zaobserwowane i 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, pokrzywka, świszczący oddech, pieczenie i klucie w miejscu infuzji, dreszcze, uderzenia gorąca, wysypka 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. W przypadku wystąpienia powyższych należy natychmiast przerwać podawanie leku i skontaktować się z lekarzem.
- Hamowanie FVIII/VWF: Lek przestaje działać prawidłowo (ciągłe krwawienie). U pacjenta może dojść do wytworzenia inhibitorów (przeciwciał neutralizujących) przeciw FVIII/VWF, w takim przypadku FVIII/VWF nie będą działały poprawnie. W takich przypadkach należy natychmiast zaprzestać stosowania leku i skontaktować się z lekarzem
- Istnieje ryzyko tworzenia się skrzepów krwi (zakrzepica), zwłaszcza u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka (patrz także punkt 2.).
- Wzrost temperatury ciała
- Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby
- Zaburzenia smaku
- Bóle głowy

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Oczekuje się, że działania niepożądane u dzieci 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.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Nie zamrażać.
- Zrekonstruowany produkt powinien zostać zużyty natychmiast.
- Jeżeli sporządzony roztwór nie jest podany natychmiast, na odpowiedzialność użytkownika, czas i warunki przechowywania produktu po rekonstrukcji nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8°C.
- Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Voncento

Substancjami czynnymi leku są:

500 j.m.FVIII i 1200 j.m. VWF na fiołkę; po rekonstrukcji z 5 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 ostatni paragraf punktu 2.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

Jak wygląda Voncento i co zawiera opakowanie

Voncento ma postać białego proszku i jest dostarczany z rozpuszczalnikiem w postaci wody do wstrzykiwań.

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

Opakowanie

Jedno opakowanie z 500 j.m./1200 j.m. zawiera:

- 1 fiolka z proszkiem
- 1 fiolka z 5 ml wody do wstrzykiwań

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 16 38 80 80

Lietuva

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

България

Новимед ООД
Тел: +359 2 850 8617

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 16 38 80 80

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 241 416 442

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

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Ελλάδα

CSL Behring ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

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 UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

AKHΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ
Τηλ: +357 22677038

Latvija

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Polska

Imed Poland Sp.z o.o.
Tel: +48 22 663 43 10

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 0171

Slovenija

MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

TIMED, s.r.o.
Tel: +421 2 4820 95 11

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom

CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>

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:

DawkowanieChoroba 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%).

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 preparatu 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.

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 produktów zawierających czynnik VIII. Działanie czynnika VIII w osoczu jest wyrażone jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub 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 wymienionych poniżej zdarzeń krwotocznych, aktywność czynnika VIII nie powinna spaść poniżej podanych wartości dla aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl) w korespondującym 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 godziny 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 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 godziny do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności czynnika VIII.

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

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 młodszy wieku, konieczne jest podawanie tego czynnika częściej lub w większych dawkach.

Pacjenci nie poddawani dotąd leczeniu

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u pacjentów nie poddawanych dotąd leczeniu nie zostało potwierdzone.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie w VWD i hemofilii A u młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat określa się na podstawie masy ciała i z tego powodu opiera się na tych samych wytycznych jak dla dorosłych. Częstość podawania powinna zawsze zależeć od klinicznej skuteczności w poszczególnym przypadku.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u dzieci w wieku do 12 lat nie zostało potwierdzone, a dane dotyczące stosowania leku w tej grupie są niedostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki dla pacjentów w podeszłym wieku.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji
Ludzki VIII czynnik krzepnięcia,
Ludzki czynnik von Willebranda

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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

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 aktywne nazwane ludzkim VIII czynnikiem krzepnięcia (FVIII) i ludzkim czynnikiem von Willebranda (VWF).

Voncento jest stosowany w celu zapobiegania lub zatrzymania krwawień spowodowanych brakiem VWF u chorych z chorobą von Willebrandta i brakiem F VIII u chorych z hemofilią A.

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

VWF i F VIII 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 F VIII. 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 F VIII lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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 się **inhibitorów** (przeciwciał) jest znanym powikłaniem leczenia, które może wystąpić podczas leczenia powodując zatrzymanie prawidłowego działania terapii. Jeśli krwawienie nie jest kontrolowane za pomocą Voncento, należy natychmiast powiadomić lekarza. Pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wytwarzania inhibitorów.
- 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 zapalenie wątroby).

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

Zakażenie parwowirusem 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 sierpowatej 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.

Szczególnie zaleca się, aby przy każdym podaniu Voncento zanotować datę podania, numer serii oraz wstrzykniętą objętość w dzienniku terapii.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano badań klinicznych Voncento u dzieci w wieku poniżej 12 roku życia. Z tego powodu Voncento nie jest wskazany do użycia u dzieci w wieku poniżej 12 roku życia.

Inne leki i Voncento

- 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 sól

Voncento zawiera do 29,5 mg (1,28 mmol) sodu na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów będących na kontrolowanej diecie sodowej.

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 F VIII 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

Dawkę w VWD i hemofilii A u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat określa się na podstawie masy ciała i stosując tę samą zasadę jak dla dorosłych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki Voncento

W badaniach klinicznych stwierdzono jeden przypadek zastosowania zbyt dużej dawki (podano dwukrotnie wyższą od zalecanej). Nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z tym przypadkiem.

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

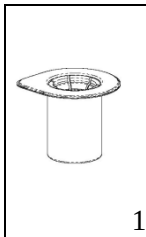
- Proszek musi być zmieszany z rozpuszczalnikiem (częścią płynną) oraz pobrany z fiolki w warunkach aseptycznych.
- Voncento nie należy mieszać z innymi lekami, rozcieńczalnikami lub rozpuszczalnikami oprócz wymienionych w punkcie 6.
- Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący np. oglądany 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.

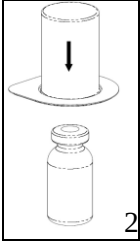
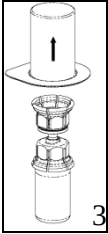
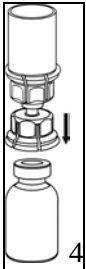
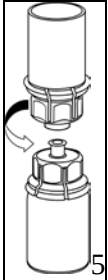
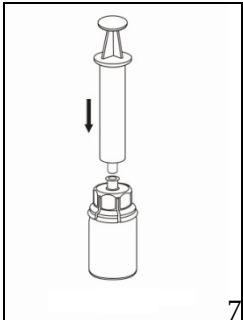
Rekonstytucja

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.

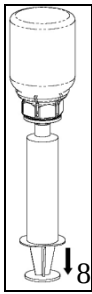
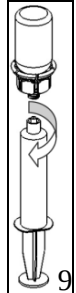
NIE poddawać fiolek bezpośredniemu działaniu źródeł ciepła. Fiolek nie wolno podgrzewać do temperatury wyższej niż temperatura ciała (37°C).

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

	1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial usuwając folię zabezpieczającą. Nie wyjmować Mix2Vial z blistra!
---	--

	2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z blistra zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiolki rozpuszczalnika i naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki rozpuszczalnika.
	3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć blister pociągając go pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę aby zdjąć jedynie blister a nie cały zestaw Mix2Vial.
	4. Umieścić fiolkę z proszkiem na gładkiej i twardej powierzchni. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem z zestawu Mix2Vial i założyć przezroczystą część łącznika na korek fiolki z produktem. Naciskając pionowo w dół przebić korek fiolki z produktem. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przetransferowany do fiolki z lekiem.
	5. Jedną ręką uchwycić fiolkę z lekiem przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiolkę z rozpuszczalnikiem także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części unikając nadmiernego spieniania produktu podczas rozpuszczania. 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 zestawu Mix 2Vial. Nie wstrząsać.
	7. Nabrać powietrza do pustej jałowej strzykawki. Trzymając fiolkę z lekiem pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem leczniczym.

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 zestaw Mix2Vial od strzykawki.

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 (patrz poniżej)
- jeśli stwierdzone zostanie nieprawidłowe działanie leku
- jeśli wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia krążenia w kończynach (np. zimne i białe kończyny) lub ważnych organów wewnętrznych (np. ostry ból w klatce piersiowej).

Następujące działania niepożądane występowały *bardzo rzadko* (u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów):

- Reakcje alergiczne zostały zaobserwowane i 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, pokrzywka, świszczący oddech, pieczenie i klucie w miejscu infuzji, dreszcze, uderzenia gorąca, wysypka 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. W przypadku wystąpienia powyższych należy natychmiast przerwać podawanie leku i skontaktować się z lekarzem.
- Hamowanie FVIII/VWF: Lek przestaje działać prawidłowo (ciągłe krwawienie). U pacjenta może dojść do wytworzenia inhibitorów (przeciwciał neutralizujących) przeciw FVIII/VWF, w takim przypadku FVIII/VWF nie będą działały poprawnie. W takich przypadkach należy natychmiast zaprzestać stosowania leku i skontaktować się z lekarzem
- Istnieje ryzyko tworzenia się skrzepów krwi (zakrzepica), zwłaszcza u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka (patrz także punkt 2.).
- Wzrost temperatury ciała
- Nieprawidłowy wynik testu czynności wątroby
- Zaburzenia smaku
- Bóle głowy

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Oczekuje się, że działania niepożądane u dzieci 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.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Nie zamrażać.
- Zrekonstruowany produkt powinien zostać zużyty natychmiast.
- Jeżeli sporządzony roztwór nie jest podany natychmiast, na odpowiedzialność użytkownika, czas i warunki przechowywania produktu po rekonstytucji nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8°C.
- Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Voncento

Substancjami czynnymi leku są:

1000 j.m.FVIII i 2400 j.m. VWF na fiołkę; 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 ostatni paragraf punktu 2.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

Jak wygląda Voncento i co zawiera opakowanie

Voncento ma postać białego proszku i jest dostarczany z rozpuszczalnikiem w postaci wody do wstrzykiwań.

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

Opakowanie

Jedno opakowanie z 1000 j.m./2400 j.m. zawiera:

- 1 fiolka z proszkiem
- 1 fiolka z 10 ml wody do wstrzykiwań

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 16 38 80 80

Lietuva

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

България

Новимед ООД
Тел: +359 2 850 8617

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 16 38 80 80

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 241 416 442

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

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Ελλάδα

CSL Behring ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

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 UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

AKHΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΑΤΑ
Τηλ: +357 22677038

Latvija

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Polska

Imed Poland Sp.z o.o.
Tel: +48 22 663 43 10

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 0171

Slovenija

MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

TIMED, s.r.o.
Tel: +421 2 4820 95 11

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom

CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>

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:

DawkowanieChoroba 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%).

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 preparatu 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.

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 produktów zawierających czynnik VIII. Działanie czynnika VIII w osoczu jest wyrażone jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub 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 wymienionych poniżej zdarzeń krwotocznych, aktywność czynnika VIII nie powinna spaść poniżej podanych wartości dla aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl) w korespondującym 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 godziny 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 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 godziny do odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni dla utrzymania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności czynnika VIII.

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

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.

Pacjenci nie poddawani dotąd leczeniu

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u pacjentów nie poddawanych dotąd leczeniu nie zostało potwierdzone.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie w VWD i hemofilii A u młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat określa się na podstawie masy ciała i z tego powodu opiera się na tych samych wytycznych jak dla dorosłych. Częstość podawania powinna zawsze zależeć od klinicznej skuteczności w poszczególnym przypadku.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Voncento u dzieci w wieku do 12 lat nie zostało potwierdzone, a dane dotyczące stosowania leku w tej grupie są niedostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki dla pacjentów w podeszłym wieku.