

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voncento 1000 I.E. FVIII/2400 I.E. VWF (10 ml Lösungsmittel) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Flasche enthält nominal:

- 1000 I.E.* humanen Blutgerinnungsfaktor VIII** (FVIII)
- 2400 I.E.*** humanen von Willebrand Faktor** (VWF).

Nach Rekonstitution mit 10 ml enthält die Lösung pro ml 100 I.E. FVIII und 240 I.E. VWF.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natrium etwa 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

von Willebrand Syndrom (VWS)

Prophylaxe und Therapie von Blutungen oder Blutungen während Operationen bei Patienten mit VWS, für den Fall, dass die Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) alleine nicht wirksam oder kontraindiziert ist.

Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel)

Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie des VWS und der Hämophilie A soll unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen erfolgen.

Die Entscheidung hinsichtlich einer häuslichen Anwendung des Produktes bei VWS- und Hämophilie A-Patienten ist in jedem Fall vom behandelnden Arzt zu treffen. Der Arzt muß sicherstellen, dass eine entsprechende Unterweisung erfolgt und die richtige Anwendung regelmäßig überprüft wird.

Das Mengenverhältnis von FVIII:C zu VWF:RCO in einer Flasche beträgt 1:2,4.

Dosierung

von Willebrand Syndrom:

Es ist unbedingt darauf zu achten, die Dosierung in I.E. auf Basis des Mengenverhältnisses des VWF:RCO zu berechnen. Im allgemeinen hebt 1 I.E./kg VWF:RCO den Plasmaspiegel des VWF:RCO um 0,02 I.E./ml (2 %) an.

Es sollten VWF:RCO-Spiegel von > 0,6 I.E./ml (60 %) und FVIII:C-Spiegel von > 0,4 I.E./ml (40 %) angestrebt werden.

Bedarfsbehandlung

Im allgemeinen werden 40–80 I.E./kg von Willebrand Faktor (VWF:RCO) und 20–40 I.E. FVIII:C/kg Körpergewicht empfohlen, um eine Hämostase zu erreichen.

Eine Anfangsdosis von 80 I.E./kg VWF:RCO kann erforderlich sein, besonders bei Patienten mit Typ 3 VWS, bei denen zur Erhaltung adäquater Plasmaspiegel höhere Dosen als bei anderen Typen des VWS erforderlich sein können.

Vorbeugung von Blutungen im Fall von Operationen:

Zur Vorbeugung von übermäßigen Blutungen während und nach Operationen sollte das Präparat 1 bis 2 Stunden vor der Operation verabreicht werden.

Eine angemessene Dosierung sollte alle 12–24 Stunden wiederholt werden. Dosierung und Dauer der Therapie richten sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, nach Art und Ausmaß der Blutung und den VWF:RCO- und FVIII:C-Spiegeln.

Bei der Anwendung eines FVIII-enthaltenden VWF-Produktes sollte sich der behandelnde Arzt bewusst sein, dass eine kontinuierliche Behandlung einen übermäßigen Anstieg von FVIII:C verursachen kann. Zur Vermeidung eines starken Anstiegs von FVIII:C sollte nach einer 24–48 stündigen Behandlung eine Reduzierung der Dosierung und/oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls, oder die Gabe eines VWF-Präparates mit einem niedrigen FVIII-Gehalt in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Prophylaktische Behandlung:

Bei der Langzeitprophylaxe bei Patienten mit VWS sollte eine Dosis von 25–40 I.E. VWF:RCO/kg Körpergewicht 1 bis 3 mal pro Woche in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit Magen-Darmblutungen oder Menstruationsblutungen können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig werden. Dosierung und Dauer der Anwendung richten sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, so wie auch nach ihren VWF:RCO und FVIII:C Plasmaspiegeln.

Kinder und Jugendliche mit VWS:

Behandlung von Blutungen:

Im Allgemeinen werden bei Kindern und Jugendlichen 40–80 I.E./kg von Willebrand Faktor (VWF:RCO) und 20–40 I.E. FVIII:C/kg Körpergewicht empfohlen, um Blutungen zu behandeln.

Prophylaktische Behandlung:

Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren:

Die Dosierung basiert auf den gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene.

Kinder < 12 Jahre:

In einer klinischen Studie mit Kindern < 12 Jahren wurde gezeigt, dass diese eine geringere VWF-Aufnahme aufweisen als Patienten ≥ 12 Jahren. Basierend auf den Ergebnissen dieser klinischen Studie können 1 bis 3 mal pro Woche prophylaktische Dosen von 40–80 I.E. VWF:RCO/kg in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung und Dauer der Anwendung richten sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, so wie auch nach ihren VWF:RCO und FVIII:C Plasmaspiegeln.

Hämophilie A:

Es ist unbedingt darauf zu achten, die Dosierung in I.E. auf Basis des Mengenverhältnisses des FVIII:C zu berechnen.

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des FVIII-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Anzahl der zu verabreichenden FVIII-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die sich auf den derzeitigen WHO-Standard für FVIII-Produkte beziehen. Die FVIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf das normale Humanplasma) oder in I.E. (bezogen auf den Internationalen Standard für FVIII im Plasma) angegeben.

Eine I.E. FVIII-Aktivität entspricht dem FVIII-Gehalt von 1 ml normalem Humanplasma.

Bedarfsbehandlung:

Die Berechnung der benötigten Dosis an FVIII basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass 1 I.E. FVIII pro kg Körpergewicht die FVIII-Aktivität im Plasma um ca. 2 % der normalen Aktivität (in vivo recovery 2 I.E./dl) anhebt. Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × gewünschter FVIII-Anstieg (% oder I.E./dl) × 0,5.

Die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollte sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Bei den folgenden Blutungsereignissen soll die FVIII-Aktivität (in % der Norm oder I.E./dl) während des entsprechenden Zeitraums nicht unter den angegebenen Wert abfallen. Die folgende Tabelle dient als Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen:

Siehe Tabelle auf Seite 2

Während des Behandlungsverlaufs sollte der FVIII-Spiegel angemessen oft bestimmt werden, um die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit wiederholter Infusionen zu steuern. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (FVIII-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich. Einzelne Patienten können in ihrem Ansprechen auf FVIII variieren, wobei unterschiedliche Werte der In-vivo-Recovery

* Die FVIII-Aktivität (I.E.) wird mittels chromogenem Test gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt. Die spezifische FVIII-Aktivität von Voncento beträgt vor der Zugabe des Stabilisators etwa 70 I.E. FVIII/mg Protein.

** hergestellt aus humanem Plasma

*** Die VWF:RCO Aktivität wird gemäß dem WHO Standard für VWF bestimmt. Die spezifische VWF-Aktivität von Voncento beträgt vor der Zugabe des Stabilisators etwa 100 I.E. VWF:RCO/mg Protein.

Schweregrad der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter FVIII-Spiegel (% oder I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/ Dauer der Behandlung (Tage)
Blutung		
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen in der Mundhöhle	20–40	Wiederholung der Infusion alle 12 bis 24 Stunden für mind. 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerz) gestillt oder bis die Wundheilung abgeschlossen ist.
Ausgedehntere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	30–60	Wiederholung der Infusion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage, oder länger, bis zur Beseitigung des Schmerzzustandes und der akuten Bewegungseinschränkung.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Wiederholung der Infusion alle 8 bis 24 Stunden bis zur Aufhebung des lebensbedrohlichen Zustandes.
Chirurgische Eingriffe		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30–60	Alle 24 Stunden, mind. 1 Tag, bis Abschluss der Wundheilung.
Größere Eingriffe	80–100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Infusion alle 8 bis 24 Stunden bis zum adäquaten Abschluss der Wundheilung, dann Behandlung für mind. weitere 7 Tage zur Erhaltung einer FVIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl).

erreicht und unterschiedliche Halbwertszeiten gemessen werden.

Prophylaktische Behandlung:

Bei der Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A betragen die üblichen Dosen 20 bis 40 I.E. FVIII/kg Körpergewicht in Intervallen von 2 bis 3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig werden.

Zuvor unbehandelte Patienten:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voncento bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche mit Hämophilie A:

Die Dosierung im Rahmen der Behandlung von Hämophilie A bei Heranwachsenden im Alter von 12 bis 18 Jahren richtet sich nach dem Körpergewicht und deshalb generell nach den gleichen Richtlinien wie für Erwachsene. In manchen Fällen können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig werden. Die Häufigkeit der Anwendung soll sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voncento in der Anwendung bei Kindern < 12 Jahre mit Hämophilie A wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten:

Für ältere Patienten ist keine Dosierungsanpassung notwendig.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Das Produkt ist, wie in Kapitel 6.6 beschrieben, aufzulösen. Das rekonstituierte Produkt sollte mit einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit langsam intravenös injiziert/infundiert werden.

Die Injektions- oder Infusionsgeschwindigkeit sollte nicht mehr als 6 ml pro Minute betragen. Der Patient ist auf jegliche Sofort-

reaktionen zu beobachten. Wenn eine Reaktion erfolgt, die mit der Anwendung von Voncento in Zusammenhang gebracht werden könnte, soll – in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten – die Infusionsgeschwindigkeit gesenkt bzw. die Verabreichung abgebrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollte den Patienten geraten werden, die Anwendung des Produkts sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollen über Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z. B. quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Hypotonie und Anaphylaxie. Bei einem Schock sollen die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden.

Virussicherheit

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Marker für Infektionen sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig

ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren, wie z. B. das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis-C Virus (HCV), und für das nicht umhüllte Hepatitis A-Virus (HAV).

Für andere, nicht-umhüllte Viren, wie z. B. Parvovirus B19, können die getroffenen Maßnahmen von eingeschränktem Wert sein.

Parvovirus B19 Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immunmangelkrankheiten oder gesteigerter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) haben.

Für Patienten, die regelmäßig humane FVIII/VWF-Präparate erhalten, wird grundsätzlich eine Impfung gegen Hepatitis A und Hepatitis B empfohlen.

Es wird nachdrücklich empfohlen, bei jeder Verabreichung von Voncento an Patienten den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Arzneimittelcharge herstellen zu können.

von Willebrand Syndrom

Es besteht das Risiko thrombotischer Ereignisse, insbesondere bei Patienten mit bekannten klinischen oder laborparametrischen Risikofaktoren. Deshalb müssen Risikopatienten auf Frühzeichen einer Thrombose beobachtet werden. Eine Prophylaxe gegen venöse Thromboembolien sollte entsprechend den aktuellen Empfehlungen eingeleitet werden.

Bei der Anwendung eines FVIII-haltigen VWF-Produktes sollte sich der behandelnde Arzt bewusst sein, dass eine kontinuierliche Behandlung einen übermäßigen Anstieg von FVIII:C verursachen kann. Bei Patienten, die FVIII-haltige VWF-Produkte erhalten, sollten die FVIII:C-Plasmaspiegel überwacht werden, um länger anhaltende, übermäßig hohe FVIII:C-Plasmaspiegel, die das Risiko von thrombotischen Ereignissen erhöhen, zu vermeiden. Antithrombotische Maßnahmen sollten dabei in Betracht gezogen werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

Patienten mit WVS, besonders Typ 3 Patienten, können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen den VWF entwickeln. Falls die erwarteten VWF:RCo-Aktivitätsspiegel im Plasma nicht erreicht werden, oder falls die Blutung nicht mit einer geeigneten Dosis kontrolliert werden kann, sollte ein geeigneter Test durchgeführt werden, um das Vorliegen von VWF-Inhibitoren festzustellen. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln ist nicht nur die Möglichkeit eines Therapieversagens gegeben, sondern es können auch anaphylaktoide Reaktionen auftreten und andere therapeutische Maßnahmen sollten in Betracht gezogen werden.

Hämophilie A**Inhibitoren:**

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen FVIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind gewöhnlich IgG Immunglobuline, die sich gegen die FVIII-Gerinnungsaktivität richten. Sie werden mittels modifiziertem Test in Bethesda-Einheiten (BE) pro ml Plasma quantifiziert. Das Risiko der Bildung von Inhibitoren korreliert mit der Exposition gegenüber FVIII, wobei das Risiko in den ersten 20 Expositionstagen am höchsten ist. In seltenen Fällen entwickeln sich Inhibitoren noch nach den ersten 100 Expositionstagen.

Fälle von wiederauftretenden Inhibitoren (niedrigem Titer/Spiegel) wurden nach Umstellen von einem FVIII-Produkt zu einem anderen bei zuvor behandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen beobachtet, die eine Inhibitorentwicklung in der Vorgeschichte haben. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach jedem Wechsel des Produktes sorgfältig auf das Auftreten von Inhibitoren zu beobachten.

Allgemein sollten alle Patienten, die mit humanem Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt werden, sorgfältig mit Hilfe geeigneter klinischer oder im Labor durchgeführten Untersuchungen auf die Entwicklung von Inhibitoren beobachtet werden. Wenn der erwartete Plasmaspiegel der FVIII-Aktivität im Plasma nicht erreicht wird, oder wenn die Blutung nicht mit einer angemessenen Dosis kontrolliert wird, soll ein Test zum Nachweis von FVIII-Inhibitoren durchgeführt werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die FVIII-Behandlung unwirksam sein und es sollten andere Behandlungsmöglichkeiten erwogen werden. Die Behandlung solcher Patienten soll von, in der Behandlung von Hämophilie A-Patienten und Patienten mit FVIII-Inhibitoren, erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Natriumgehalt

Dieses Präparat enthält bis zu 29,5 mg (1,28 mmol) Natrium pro Flasche. Dies sollte bei Patienten, die eine salzarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene, Kinder und Jugendliche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind bisher keine Wechselwirkungen von VWF und FVIII mit anderen Arzneimitteln untersucht worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien am Tier wurden mit Voncento nicht durchgeführt.

von Willebrand Syndrom

Erfahrungen in der Behandlung von Frauen in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen nicht vor. Voncento sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei klarer Indikationsstellung, unter Berücksichtigung des erhöhten Blutungsrisikos bei diesen Patienten angewendet werden.

Hämophilie A

Aufgrund des seltenen Vorkommens der Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von FVIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Daher sollte Voncento in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei klarer Indikationsstellung angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Voncento hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Während der Behandlung mit Voncento bei Erwachsenen und Heranwachsenden können die folgenden Nebenwirkungen auftreten: Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen, thromboembolische Ereignisse, Fieber, Kopfschmerzen, Störungen des Geschmacksempfindens und Veränderungen der Leberfunktionswerte. Desweiteren können Patienten Inhibitoren gegen FVIII und VWF entwickeln.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführte Tabelle entspricht der MedDRA Systemorganklassifikation.

Die Häufigkeiten wurden entsprechend der nachfolgenden Konventionen berechnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ und

$< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen): Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (die auch Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust (inklusive Brustschmerzen und Beschwerden im Brustbereich), Rückenschmerzen, Kribbeln, Erbrechen und pfeifendes Atemgeräusch mit einschließen können) wurden beobachtet, und können sich in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.

FVIII-Inhibitoren: Patienten mit Hämophilie A können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen FVIII entwickeln. Wenn solche Inhibitoren auftreten, manifestiert sich der Zustand als unzureichende klinische Antwort. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen. Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Voncento bei bisher unbehandelten Patienten (PUPs) vor. Deshalb liegen zur Zeit keine validen Daten zum Auftreten von klinisch relevanten spezifischen Inhibitoren vor.

VWF-Inhibitoren: Patienten mit VWS, besonders Typ 3 Patienten, können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen VWF entwickeln. Wenn solche Inhibitoren auftreten, manifestiert sich der Zustand als unzureichende klinische Antwort. Da es sich um präzipitierende Antikörper handelt, können sie zeitgleich mit anaphylaktischen Reaktionen auftreten. Deshalb sollten Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen auf die Anwesenheit von Inhibitoren untersucht werden. In all diesen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.

Thromboembolische Ereignisse: Bei Patienten mit VWS besteht ein Risiko von thromboembolischen Ereignissen, besonders bei Patienten mit bekannten klini-

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	FVIII-Inhibitoren VWF-Inhibitoren	Sehr selten Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (inklusive Tachykardie, Brustschmerzen, Beschwerden im Brustbereich, Rückenschmerzen)	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Störungen des Geschmacksempfindens	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Thromboembolisches Ereignis	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Kopfschmerzen	Sehr selten Sehr selten
Untersuchungen	Veränderungen der Leberfunktionswerte	Sehr selten

schen oder laborparametrischen Risikofaktoren. Bei Patienten, die VWF-Produkte erhalten, die FVIII enthalten, können länger anhaltende, übermäßig hohe FVIII:C-Plasmaspiegel das Risiko von thromboembolischen Ereignissen erhöhen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen entspricht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Telefon: + 49 6103 770, Telefax: + 49 6103 77 1234, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde von fünf Fällen einer Überdosierung in klinischen Studien berichtet. Es waren keine Nebenwirkungen mit diesen Berichten verbunden.

Das Risiko von thromboembolischen Ereignissen kann bei einer starken Überdosierung nicht ausgeschlossen werden, besonders bei VWS-Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktoren, von

Willebrand Faktor und Blutgerinnungsfaktor VIII in Kombination.

ATC-Code: B02BD06

von Willebrand Syndrom

Der infundierte humane VWF verhält sich genauso wie der körpereigene VWF.

Bei Patienten mit VWF-Mangel (VWS) führt die Verabreichung des VWF zu einer Korrektur der Blutgerinnungsstörungen in zwei Stufen:

- VWF vermittelt die Bindung der Plättchen an das Subendothelgewebe verletzter Gefäße (VWF bindet sowohl an Gefäßsubendothelgewebe als auch an die Plättchenmembran) und führt somit zu einer primären Blutstillung, was an der Verkürzung der Blutungszeit erkennbar ist. Dieser Effekt tritt unmittelbar ein und ist vorrangig abhängig vom hohen Anteil an hochmolekularen VWF-Multimeren.
- VWF führt zeitverzögert zu einer Korrektur des assoziierten FVIII-Mangels. Nach intravenöser Gabe bindet VWF an endogenen FVIII (der physiologischerweise vom Patienten selbst gebildet wird), stabilisiert diesen Faktor und verhindert somit dessen schnellen Abbau. Deshalb bewirkt die Gabe von reinem VWF (VWF-Präparat mit einem niedrigen FVIII-Gehalt) nach der ersten Infusion als Nebeneffekt mit einer gewissen Verzögerung die Wiederherstellung des normalen FVIII:C-Spiegels.
- Die Gabe von FVIII:C-haltigen VWF-Präparaten stellt den FVIII:C-Spiegel sofort nach der ersten Infusion auf ein normales Niveau wieder her.

Hämophilie A

Der infundierte humane FVIII verhält sich genauso wie der körpereigene FVIII.

Der FVIII-/VWF-Komplex besteht aus zwei Molekülen (FVIII und VWF), die unterschiedliche physiologische Funktionen besitzen. Bei der Behandlung hämophiler Patienten, bindet FVIII an VWF im Blutkreislauf des Patienten.

Aktivierter FVIII agiert als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt so die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Aktivierter Faktor X wiederum wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um, und ein Blutgerinnsel kann gebildet werden. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene vererbte Störung der Blutgerinnung, die auf einem Mangel an FVIII beruht. Als Folge davon kann es zu starken Blutungen in Gelenke, Muskeln oder innere Organe kommen, die entweder spontan oder infolge von Unfällen oder chirurgischen Eingriffen entstehen können. Durch Substitutionstherapie werden die FVIII-Plasmaspiegel angehoben und dadurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor-Mangels sowie eine Behebung der Blutungsneigung herbeigeführt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien mit Voncento bei Kindern jünger als 12 Jahre mit Hämophilie A gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

von Willebrand Syndrom

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Voncento wurden an nicht blutenden VWS-Patienten erhoben.

Basierend auf einer Pharmakokinetik-Studie mit 12 VWS-Patienten ≥ 12 Jahren wurden die folgenden pharmakokinetischen Daten für VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB und FVIII:C beobachtet:

Siehe Tabelle unten

Der relative Anteil der hochmolekularen (HMW) VWF-Multimere in Voncento beträgt im Durchschnitt 86 % im Vergleich zu normalem Humanplasma (NHP).

	VWF:RCo				VWF:Ag				VWF:CB				FVIII:C			
Parameter	N	Mean	SD	range	N	Mean	SD	range	N	Mean	SD	range	N	Mean	SD	range
Inkrementelle Recovery (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
Halbwertszeit (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*I.E./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} (I.E./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	0,25 ^a		0,25–1,03	12	0,25 ^a		0,25–1,00	12	0,25 ^a		0,25–1,00	12	1,00 ^a		0,25–30,00
C _{min} (I.E./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
Gesamtclearance (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

^a Median

AUC = Fläche unter der Kurve; C_{max} = max. Plasmakonzentration; C_{min} = minimale Plasmakonzentration; I.E. = Internationale Einheiten; MRT = mittlere Verweildauer; N = Anzahl der Patienten; SD = Standardabweichung; t_{max} = Dauer zum Erreichen der max. Plasmakonzentration; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht; VWF:Ag = von Willebrand Faktor: Antigen; VWF:CB = von Willebrand Faktor: Kollagenbindung; VWF:RCo = von Willebrand Faktor: Ristocetin Cofactor; FVIII:C = FVIII-Aktivität im Plasma

Hämophilie A

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Voncento wurden bei Hämophilie A-Patienten im nicht blutenden Stadium erhoben.

Basierend auf einer Pharmakokinetik-Studie mit 16 Hämophilie A-Patienten wurden die folgenden pharmakokinetischen Daten für FVIII:C beobachtet:

Siehe Tabelle rechts

Kinder und Jugendlichevon Willebrand Syndrom

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Voncento in Patienten mit von Willebrand Syndrom sind den Daten sehr ähnlich, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden nach einer Einzeldosis von 80 I.E. VWF:RCo/kg in Kindern < 12 Jahren mit schwerem von Willebrand Syndrom gemessen (siehe nachfolgende Tabelle). Die Spitzenkonzentrationen der VWF-Marker (VWF:RCo, VWF:Ag und VWF:CB) und von FVIII:C wurden sofort nach der Infusion erreicht. Dabei wurde bezüglich der VWF-Marker ein Mittelwert der inkrementellen Recovery (IR) von 0,013 bis 0,016 (IE/ml)/(IE/kg) und bezüglich FVIII:C ein Mittelwert der IR von 0,017–0,021 (IE/ml)/(IE/kg) gemessen. Die Halbwertszeit von VWF lag zwischen 9,7 und 12,9 h, wohingegen FVIII:C eine längere Halbwertszeit von etwa 18 h hatte. Dies kann durch einen Effekt zustande kommen, dass neben dem Abbau des exogenen FVIII, parallel endogener FVIII stabilisiert wird, was zu insgesamt steigenden FVIII-Plasmaspiegeln führen kann. Die pharmakokinetischen Parameter der wiederholten Pharmakokinetik waren

Parameter	FVIII:C			
	N	Mean	SD	range
Inkrementelle Recovery (kg/ml)	16	0,021	0,006	0,011–0,032
Halbwertszeit (h)	16	13,40	2,53	8,78–18,51
AUC _{0–48} (h*IE./ml)	16	13,79	3,79	7,04–21,79
MRT (h)	16	16,96	3,68	11,29–26,31
C _{max} (I.E./ml)	16	1,07	0,28	0,57–1,57
T _{max} (h)	16	0,81	0,94	0,42–4,03
C _{min} (I.E./ml)	16	0,060	0,028	0,021–0,111
Gesamtclearance (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 = Fläche unter der Kurve; C_{max} = max. Plasmakonzentration; C_{min} = minimale Plasmakonzentration; I.E. = Internationale Einheiten; MRT = mittlere Verweildauer; N = Anzahl der Patienten; SD = Standardabweichung; t_{max} = Dauer zum Erreichen der max. Plasmakonzentration; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht; FVIII:C = FVIII-Aktivität im Plasma

vergleichbar mit denen aus der ersten pharmakokinetischen Messung. Die Voncento-Exposition und -Disposition waren vergleichbar zwischen < 6-jährigen und 6–12-jährigen Probanden.

Adjustierte initiale pharmakokinetische Daten von VWF und FVIII:C gemessen in Patienten < 6 Jahren (N = 9) und Patienten im Alter von 6–12 Jahren (N = 5):

Siehe Tabelle unten

Hämophilie A

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Kinder mit Hämophilie A unter 12 Jahren vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Voncento enthält FVIII und VWF als arzneilich wirksame Bestandteile, die aus huma-

nem Plasma gewonnen werden und sich wie körpereigene Plasmabestandteile verhalten. Präklinische Studien mit wiederholten Dosierungen (chronische Toxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität) können in herkömmlichen Tiernmodellen nicht sinnvoll durchgeführt werden, da aufgrund der Verabreichung heterologer humaner Proteine Antikörper gebildet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Pulver:

Calciumchlorid, Human-Albumin, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Saccharose, Trometamol.

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

Parameter	VWF:RCo				VWF:Ag				VWF:CB				FVIII:C			
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
	< 6 years		6–12 years		< 6 years		6–12 years		< 6 years		6–12 years		< 6 years		6–12 years	
Inkrementelle Recovery (kg/ml)	9	0,013 (0,003)	5	0,015 (0,003)	9	0,013 (0,003)	5	0,016 (0,003)	9	0,013 (0,002)	5	0,014 (0,002)	8	0,021 (0,012)	5	0,017 (0,007)
Halbwertszeit (h)	5	12,9 (8,1)	3	10,4 (1,7)	8	12,0 (4,6)	5	10,8 (1,4)	8	10,6 (2,7)	5	9,7 (2,0)	4	19,4 (1,2)	3	17,0 (13,7)
AUC_{0–72} (h*IE/ml)	9	8,9 (4,6)	5	10,1 (4,7)	9	19,5 (7,1)	5	22,1 (3,6)	9	16,2 (3,9)	5	15,8 (2,8)	8	16,4 (7,7)	3	17,7 (14,5)
MRT (h)	5	17,3 (12,3)	3	11,5 (2,6)	8	15,4 (7,0)	5	13,5 (1,7)	8	13,0 (4,0)	5	12,0 (2,4)	4	26,0 (1,9)	3	22,3 (19,7)
C_{max} (IEU/ml)	9	1,03 (0,23)	5	1,18 (0,26)	9	1,60 (0,22)	5	1,83 (0,43)	9	1,49 (0,27)	5	1,41 (0,25)	8	0,73 (0,31)	5	0,60 (0,27)
T_{max} (h) †	9	0,55 (0,04)	5	0,56 (0,04)	9	0,55 (0,04)	5	0,56 (0,04)	9	0,55 (0,04)	5	0,56 (0,04)	8	4,25 (7,84)	5	0,56 (0,04)
Gesamtclearance (ml/(h*kg))	5	8,91 (5,79)	3	7,33 (1,24)	8	6,84 (3,60)	5	4,83 (0,25)	8	7,27 (2,42)	5	6,28 (0,74)	4	2,52 (1,13)	3	10,6 (13,5)
V_{ss} (ml/kg)	5	102,8 (32,2)	3	82,3 (10,5)	8	89,0 (24,4)	5	64,8 (6,6)	8	87,4 (14,4)	5	74,9 (15,9)	4	65,2 (27,9)	3	97,4 (42,6)

AUC = Fläche unter der Kurve; C_{max} = max. Plasmakonzentration; I.E. = Internationale Einheiten; MRT = mittlere Verweildauer; N = Anzahl der Patienten; SD = Standardabweichung; t_{max} = Dauer zum Erreichen der max. Plasmakonzentration; V_{ss} = Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht; VWF:Ag = von Willebrand Faktor: Antigen; VWF:CB = von Willebrand Faktor: Kollagenbindung; VWF:RCo = von Willebrand Faktor: Ristocetin Cofactor; FVIII:C = FVIII-Aktivität im Plasma

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Inkompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, Lösungs- oder Verdünnungsmitteln vermischt werden außer mit den unter Abschnitt 6.1 aufgeführten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution ist die physiko-chemische Stabilität für 8 Stunden bei Raumtemperatur (bis max. + 25 °C) belegt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das gelöste Präparat sofort verbraucht werden. Falls es nicht sofort angewendet wird, liegen Lagerungsdauer und Bedingungen vor dem Verbrauch in der Verantwortung des Anwenders, und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

Nicht einfrieren. In der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des BehältnissesPrimärbehältnisse

Pulver (1000 I.E./2400 I.E.) in einer Flasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

10 ml Lösungsmittel in einer Flasche (Typ I Glas), mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff) und einer Kappe (Aluminium).

Packungsgröße:

Packung mit 1000 I.E./2400 I.E.:

1 Flasche mit Pulver

1 Flasche mit Lösungsmittel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur HandhabungAllgemeine Hinweise





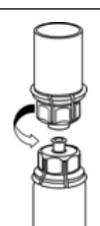

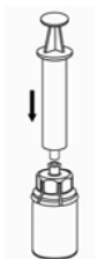
Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Das rekonstituierte Produkt sollte nach der Filtration/Aufziehen der Lösung in die Spritze (siehe unten) und vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden. Deutlich trübe Lösungen und Lösungen mit Ausflockungen oder Niederschlag dürfen nicht verwendet werden.

Zubereitung und Entnahme müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Zubereitung

Erwärmen Sie das Lösungsmittel auf Raumtemperatur. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Produktflaschen entfernen und die Stopfen mit einer antiseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.

Siehe Tabelle oben

	1. Entfernen Sie das Deckpapier von der Mix2Vial Packung. Das Mix2Vial nicht aus dem Blister entnehmen!
	2. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit dem Blister greifen und die blaue Seite des Adapters voran senkrecht nach unten in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstecken.
	3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man den Blister am Siegelrand fasst und ihn senkrecht nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das Mix2Vial entfernt wird.
	4. Die Produktflasche auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn der transparenten Seite senkrecht nach unten in den Stopfen der Produktflasche einstecken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.
	5. Mit der einen Hand die Produktseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn auseinander schrauben, um eine übermäßige Schaumbildung beim Auflösen des Produktes zu vermeiden. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem blauen Mix2Vial Adapter.
	6. Die Produktflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.
	7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vial Set verbinden, indem man sie im Uhrzeigersinn aufschraubt und die Luft in die Produktflasche injiziert.

Aufziehen der Lösung und Anwendung

Siehe Tabelle auf Seite 7



Zur Injektion von Voncento sollten nur die mitgelieferten Anwendungssets verwendet werden, da sonst Behandlungsfehler als Folge der Anhaftung von FVIII an den inneren Oberflächen von einigen Injektions/Infusionsgeräten auftreten können.

Falls eine größere Menge Voncento erforderlich ist, kann man auch mehrere Flaschen Voncento mit Hilfe eines handelsüblichen

Infusionsets (z.B. eine Infusionspumpe zur intravenösen Anwendung von Medikamenten) zusammenführen. Die initial hergestellte Lösung von Voncento sollte in diesen Fällen jedoch nicht weiter verdünnt werden.

Die Lösung langsam intravenös verabreichen (siehe Abschnitt 4.2). Sorgfältig darauf achten, dass kein Blut in die mit Produkt gefüllte Spritze gelangt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

 <p>8</p>	<p>8. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und das Produkt durch langsames Zurückziehen der Kolbenstange in die Spritze aufziehen.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Nachdem das Produkt vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei die Kolbenstange in ihrer Position halten) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial-Adapter gegen den Uhrzeigersinn abdrehen.</p>

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/857/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt