

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voncento 250 UI FVIII/600 UI VWF (5 ml di solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF (10 ml di solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF (5 ml di solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Voncento 1000 UI FVIII/2400 UI VWF (10 ml di solvente) polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Voncento 250 UI FVIII / 600 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Ciascun flaconcino di polvere contiene nominalmente:

- 250 UI\* del fattore VIII\*\* della coagulazione umana (FVIII).
- 600 UI\*\*\* del fattore di von Willebrand umano\*\* (VWF).

Dopo ricostituzione con i 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili fornita, la soluzione contiene 50 UI/ml di FVIII e 120 UI/ml di VWF.

Voncento 500 UI FVIII / 1200 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Ciascun flaconcino di polvere contiene nominalmente:

- 500 UI\* del fattore VIII\*\* della coagulazione umana (FVIII).
- 1200 UI\*\*\* del fattore di von Willebrand umano\*\* (VWF).

Dopo ricostituzione con i 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili fornita, la soluzione contiene 50 UI/ml di FVIII e 120 UI/ml di VWF.

Voncento 500 UI FVIII / 1200 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Ciascun flaconcino di polvere contiene nominalmente:

- 500 UI\* del fattore VIII\*\* della coagulazione umana (FVIII).
- 1200 UI\*\*\* del fattore di von Willebrand umano\*\* (VWF).

Dopo ricostituzione con i 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili fornita, la soluzione contiene 100 UI/ml di FVIII e 240 UI/ml di VWF.

Voncento 1000 UI FVIII / 2400 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione

Ciascun flaconcino di polvere contiene nominalmente:

- 1000 UI\* del fattore VIII\*\* della coagulazione umana (FVIII).
- 2400 UI\*\*\* del fattore di von Willebrand umano\*\* (VWF).

Dopo ricostituzione con i 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili fornita, la soluzione contiene 100 UI/ml di FVIII e 240 UI/ml di VWF.

Eccipienti con effetto noto:

Voncento contiene approssimativamente 128,2 mmol/l (2,95 mg/ml) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

\* La potenza del FVIII (UI) viene determinata utilizzando il test cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica di Voncento come FVIII, prima dell'aggiunta dello stabilizzante, è approssimativamente pari a 70 UI di FVIII /mg di proteina.

\*\* Prodotto dal plasma di donatori umani

\*\*\* L'attività del VWF viene determinata usando lo Standard dell'OMS per il VWF. L'attività specifica di Voncento come VWF, prima dell'aggiunta dello stabilizzante, è approssimativamente pari a 100 UI di VWF/mg di proteina.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione.

Polvere bianca e solvente limpido, incolore per soluzione per iniezione/infusione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Voncento può essere usato per tutte le fasce d'età.

##### Malattia di von Willebrand (VWD)

Profilassi e trattamento dell'emorragia o del sanguinamento chirurgico in pazienti con VWD, quando il solo trattamento con desmopressina (DDAVP) sia inefficace o controindicato.

##### Emofilia A (carenza congenita del FVIII)

Profilassi e trattamento dell'emorragia nei pazienti con emofilia A.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento della malattia di VWD e dell'emofilia A deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disordini dell'emostasi.

La decisione di utilizzare il prodotto a domicilio in caso di pazienti con VWD e con emofilia A, deve essere presa dal medico che deve inoltre assicurare al paziente un appropriato addestramento e monitorarne periodicamente la correttezza del trattamento domiciliare.

Il rapporto tra FVIII:C e VWF:RCo in un flaconcino è approssimativamente pari a 1:2.4.

##### Monitoraggio del trattamento

Nel corso del trattamento, si consiglia un'appropriata determinazione dei livelli di fattore VIII per individuare la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. Singoli pazienti possono presentare variabilità nella propria risposta al fattore VIII, manifestando differenti emivite e livelli di recupero. I dosaggi in base al peso corporeo possono essere adattati in pazienti sottopeso o in sovrappeso. In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile un preciso monitoraggio della terapia sostitutiva attraverso il controllo dei parametri della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

##### Posologia

###### Malattia di von Willebrand

È importante calcolare la dose utilizzando il numero di Unità Internazionali (UI) di VWF:RCo specificato.

Generalmente, la somministrazione di 1 UI/kg di VWF:RCo determina un aumento del VWF:RCo in circolo pari a 0,02 UI/ml (2 %).

Devono essere raggiunti livelli di VWF:RCo > 0,6 UI /ml (60 %) e di FVIII:C > 0,4 UI/ml (40 %).

*Al bisogno*

Di norma, per il conseguimento dell'emostasi si raccomanda la somministrazione di 40-80 UI/kg di Fattore von Willebrand (VWF:RCo) corrispondenti a 20-40 UI di FVIII:C/kg di peso corporeo.

La somministrazione di una dose iniziale di 80 UI/kg di VWF:RCo può risultare necessaria soprattutto per pazienti con VWD di Tipo 3 in cui il mantenimento di livelli adeguati può richiedere il ricorso a dosi più elevate rispetto alle altre tipologie di VWD.

#### Prevenzione di emorragie in caso di intervento chirurgico

Per prevenire un eccessivo sanguinamento durante o dopo un intervento chirurgico la somministrazione deve iniziare 1-2 ore prima dell'intervento stesso.

Una dose adeguata deve poi essere ripetuta ogni 12-24 ore. La dose e la durata del trattamento dipendono dalla situazione clinica individuale del paziente, dal tipo e dalla gravità dell'emorragia e dai livelli di VWF:RCo e di FVIII:C.

Quando si usano preparati a base di VWF contenenti il FVIII, il medico deve tener presente che un trattamento protratto può determinare un aumento eccessivo di FVIII:C. Per evitare un aumento incontrollato di FVIII:C, dopo 24-48 ore di trattamento sarebbe opportuno ridurre la dose e/o aumentare l'intervallo di tempo fra le somministrazioni oppure deve essere preso in considerazione l'uso di un prodotto a base di VWF contenente un basso livello di FVIII (vedere paragrafo 5.2).

#### Trattamento in profilassi

Per la profilassi a lungo termine nei pazienti con VWD, una dose di 25 - 40 UI VWF: RCo /kg di peso corporeo dovrebbe essere considerata con una frequenza di 1-3 volte alla settimana. Nei pazienti con sanguinamenti gastrointestinali o menorragia, intervalli più brevi o dosi più elevate possono essere necessari. La dose e la durata del trattamento dipenderanno dalla condizione clinica del paziente, così come dai suoi livelli plasmatici di VWF:RCo e FVIII:C.

#### Popolazione pediatrica con VWD

##### Trattamento del sanguinamento

Di solito 40-80 UI /kg di fattore di von Willebrand (VWF:RCo) corrispondente a 20 - 40 UI FVIII:C /kg di peso corporeo (p.c.) sono raccomandati nei pazienti pediatrici per il trattamento di una emorragia.

##### Trattamento in profilassi

Pazienti di età compresa tra i 12 e i 18 anni: Il dosaggio è basato sulle stesse linee guida usate per gli adulti.

Pazienti di età <12 anni: Sulla base dei risultati di uno studio clinico in cui i pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni hanno mostrato di avere una minore esposizione del VWF, una dose profilattica di 40 - 80 UI VWF: RCo /kg di peso corporeo da 1 a 3 volte a settimana dovrebbe essere considerata. (Vedere paragrafo 5.2).

La dose e la durata del trattamento dipenderanno dalla condizione clinica del paziente, così come dai suoi livelli plasmatici di VWF:RCo e FVIII:C.

#### Emofilia A

È importante calcolare la dose utilizzando il numero di UI di FVIII:C specificato.

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della carenza di fattore VIII, dalla localizzazione e dall'entità dell'emorragia nonché dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero delle unità di fattore VIII da somministrare è espresso in Unità Internazionali UI, con riferimento allo standard concentrato attualmente vigente dell'OMS per prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma è espressa o in percentuale (relativa al plasma umano normale) o preferibilmente in Unità Internazionali (in conformità allo Standard Internazionale per il fattore VIII nel plasma).

1 UI di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in 1ml di plasma umano normale.

#### *Trattamento su richiesta*

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII è basato sul reperto empirico che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività di fattore VIII nel plasma di circa il 2% dell'attività normale (recupero in vivo 2 UI/dl). La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

Unità richieste = peso corporeo [kg] x aumento desiderato di fattore VIII [% o UI/dl] x 0,5.

La quantità e la frequenza delle somministrazioni devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nel singolo caso.

Nel caso dei seguenti episodi emorragici, l'attività del fattore VIII non deve scendere al di sotto del livello di attività plasmatica indicato (in % normale o in UI/dl) nel periodo corrispondente. La tabella seguente può essere impiegata come riferimento per il dosaggio nel caso di eventi emorragici o di interventi chirurgici:

<b>Gravità dell'emorragia/Tipo di intervento chirurgico</b>	<b>Livello richiesto di fattore VIII (% o UI/dl)</b>	<b>Frequenza delle dosi (ore)/Durata della terapia (giorni)</b>
<b>Emorragia</b>		
Ematrosi in fase iniziale, emorragia intramuscolare o della cavità orale	20 - 40	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per almeno 1 giorno fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Ematrosi più estesa, emorragia intramuscolare o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino alla risoluzione del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie che mettono a rischio la vita	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore, fino alla cessazione del rischio.
<b>Chirurgia</b>		
Chirurgia minore, estrazioni dentarie incluse	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 24 ore per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Chirurgia maggiore	80 - 100 (pre- e postoperatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino al raggiungimento di un'adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno 7 giorni per mantenere una attività di fattore VIII compresa tra il 30-60% (UI/dl).

#### *Trattamento in profilassi*

Per la profilassi a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono da 20 a 40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono rendersi necessari intervalli di somministrazione più brevi o dosi più elevate.

#### *Popolazione pediatrica con emofilia A*

Il dosaggio, nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni, affetti da emofilia A, si basa sul peso corporeo ed è pertanto generalmente basato sulle stesse linee guida usate per gli adulti. In alcuni casi possono essere necessari intervalli più brevi tra i dosaggi o dosaggi superiori. La frequenza di somministrazione deve sempre essere orientata all'efficacia clinica nel singolo caso.

I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8 e 5.2.

#### Anziani

Per le persone anziane non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### Metodo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. La preparazione ricostituita deve essere iniettata/infusa lentamente per via endovenosa, ad una velocità confortevole per il paziente.

La velocità di iniezione o di infusione non deve eccedere i 6 ml/minuto. Tenere sotto osservazione il paziente per la comparsa di qualsiasi reazione immediata. Nel caso abbia luogo una qualsiasi reazione correlabile con la somministrazione di Voncento, ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione a seconda delle condizioni cliniche del paziente (vedere anche sezione 4.4).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

#### Tracciabilità

Si raccomanda vivamente che ogni volta che Voncento è somministrato ad un paziente, sia registrato il nome ed il numero di lotto del prodotto allo scopo di mantenere una correlazione tra il paziente ed il lotto del prodotto somministrato.

#### Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere informati che, in caso di comparsa di questi sintomi, devono interrompere immediatamente l'utilizzo del prodotto e rivolgersi al medico. I pazienti devono essere informati di quali siano i primi segni di ipersensibilità, compresi: orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, dispnea, ipotensione ed anafilassi. In caso di shock devono essere osservate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

#### Sicurezza virale

Le misure standard per prevenire infezioni conseguenti all'uso di medicinali derivati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, il controllo delle donazioni individuali e dei pool di plasma per specifici marcatori di infezione e l'adozione di procedure di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Ciò nonostante, quando si somministrano prodotti derivati da sangue o plasma umano, non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Tale concetto si applica anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus capsulati quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV), il virus dell'epatite C (HCV) e per il virus non-capsulato dell'epatite A (HAV).

Le misure adottate possono essere di limitato valore verso virus non-capsulati quali il parvovirus B19.

Le infezioni da parvovirus B19 possono essere gravi per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per gli individui con immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (per esempio anemia emolitica).

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente prodotti derivati da plasma umano contenenti fattore VIII/VWF, deve essere presa in considerazione l'opportunità di procedere ad un'appropriata vaccinazione (epatite A ed epatite B).

### Malattia di von Willebrand

Esiste il rischio che si verifichino episodi trombotici, in particolare in quei pazienti in cui sono noti fattori di rischio clinico o laboratoristico. Pertanto, i pazienti a rischio devono essere monitorati per accertare l'insorgenza dei primi segni di trombosi. Se è il caso, deve essere instaurato un regime di profilassi contro la tromboembolia venosa, in conformità alle vigenti raccomandazioni.

In caso di impiego di prodotti a base di VWF contenenti il FVIII, il medico curante deve tener presente che un trattamento protratto può determinare un aumento eccessivo del livello di FVIII:C. Nei pazienti che ricevono prodotti a base di VWF contenenti FVIII, i livelli plasmatici di FVIII:C devono essere monitorati per evitare un eccessivo aumento dei livelli plasmatici di FVIII:C, con conseguente aumento del rischio di eventi trombotici. Se richiesto, deve essere considerata l'opportunità di attuare provvedimenti antitrombotici (vedere anche paragrafo 5.2).

I pazienti con VWD, specialmente di Tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti il VWF (inibitori). Se non vengono raggiunti i livelli attesi di attività plasmatica di VWF:RC<sub>0</sub> o se la dose necessaria somministrata non è in grado di controllare efficacemente l'emorragia, sarà opportuno effettuare un test appropriato in modo da accertare l'eventuale presenza di inibitori del VWF. Nei pazienti con un alto titolo di inibitori, la terapia può rivelarsi non solo inefficace ma condurre anche a reazioni anafilattoidi e sarà opportuno prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche.

### Emofilia A

#### Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività pro-coagulante del fattore VIII e sono quantificate in unità Bethesda (UB) per ml di plasma, per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione sia all'esposizione al fattore VIII essendo maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione ma permane per tutta la vita benché il rischio sia non comune.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo degli inibitori, gli inibitori a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Eventi cardiovascolari

In pazienti con pregresso rischio cardiovascolare, la terapia sostitutiva con FVIII può aumentare il rischio cardiovascolare.

#### Complicanze da catetere

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device, CVAD*), dev'essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, comprendenti infezioni locali, batteriemia e trombosi della sede del catetere.

#### Contenuto di Sodio

##### Le confezioni con 250 UI FVIII/600 UI VWF (5 ml solvente) e 500 UI FVIII/1200 UI VWF (5 ml solvente):

contengono fino a 14,75 mg (0,64 mmol) di sodio per flaconcino, equivalenti allo 0,74% della dose massima giornaliera di 2 g di sodio per un adulto raccomandata dall'OMS.

##### Le confezioni con 500 UI FVIII/1200 UI VWF (10 ml solvente) e 1000 UI FVIII/2400 UI VWF (10 ml solvente):

contengono fino a 29,50 mg (1,28 mmol) di sodio per flaconcino, equivalenti all'1,48% della dose massima giornaliera di 2 g di sodio per un adulto raccomandata dall'OMS

#### Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni indicate si applicano sia agli adulti sia ai bambini.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono state studiate interazioni del VWF e del FVIII con altri medicinali.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con Voncento.

#### Malattia di von Willebrand

Non è disponibile alcuna esperienza in merito al trattamento di donne in gravidanza o in allattamento. Voncento deve essere somministrato a donne con deficit di VWF, in gravidanza o durante l'allattamento, solo se espressamente indicato e tenendo in considerazione che la somministrazione conferisce un aumento del rischio di eventi emorragici in queste pazienti.

#### Emofilia A

Data la scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non è disponibile alcuna esperienza in merito al trattamento di donne in gravidanza o in allattamento. Pertanto, Voncento deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento solo se espressamente indicato.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Voncento non influisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**



## Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il trattamento con Voncento possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati: Ipersensibilità o reazioni allergiche, eventi tromboembolici, piressia, mal di testa, disgeusia e livelli anormali dei test di funzionalità epatica. Inoltre i pazienti possono sviluppare inibitori verso i FVIII e VWF.

## Tabella delle reazioni avverse

La tabella presentata di seguito è stata elaborata secondo la classificazione per sistemi ed organi MedDRA.

Le frequenze sono state valutate in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse*</b>	<b>Frequenza</b>
Disturbi del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII Inibizione VWF	Non comune (PTP)** Molto comune (PUP)** Non nota***
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (tra cui tachicardia, dolore al petto, sensazione di malessere al torace e mal di schiena)	Comune
Disturbi del sistema nervoso	Disgeusia	Non comune
Disturbi vascolari	Eventi tromboembolici	Non comune
Disturbi in generale e alla sede di somministrazione	Piressia Cefalea	Comune Molto comune
Indagini	Test di funzionalità epatica anormale	Non comune

\*Reazioni avverse valutate come correlate alla somministrazione di Voncento

\*\* La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

\*\*\*Osservata durante la sorveglianza postmarketing, non osservata durante gli studi clinici

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Ipersensibilità (reazioni allergiche)*

Sono state osservate ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono comprendere: angioedema, sensazione di bruciore e di dolore pungente nel sito dell'iniezione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, agitazione, tachicardia, senso di costrizione toracica (tra cui dolore al petto e sensazione di malessere al torace), dolore alla schiena, formicolio, vomito, dispnea) e in taluni casi può verificarsi un progressivo peggioramento fino ad anafilassi grave (incluso lo shock).

### *Inibizione FVIII*

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Voncento. L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

### *Inibizione VWF*

I pazienti con VWD, specialmente di Tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti il VWF (inibitori). In tal caso, la loro presenza sarà resa direttamente manifesta dall'inadeguatezza della risposta clinica. Tali anticorpi precipitanti possono presentarsi in concomitanza a reazioni anafilattiche. Pertanto, i pazienti che hanno avuto esperienze di reazioni anafilattiche devono essere valutati per la presenza di inibitori. In tutti i suddetti casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

### *Eventi tromboembolici*

Nei pazienti con VWD, c'è il rischio di insorgenza di eventi tromboembolici, in particolare nei pazienti con fattori di rischio clinici o di laboratorio noti. Nei pazienti che ricevono prodotti a base di VWF contenenti FVIII, la presenza di elevati livelli plasmatici di FVIII:C può determinare il rischio di eventi tromboembolici (vedere anche paragrafo 4.4).

Per la sicurezza sugli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

### Popolazione pediatrica

È atteso che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano le stesse degli adulti.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Cinque casi di sovradosaggio sono stati riportati negli studi clinici. A questi casi non sono state associate reazioni avverse.

Il rischio di eventi tromboembolici non può essere escluso in caso di sovradosaggio maggiore, soprattutto nei pazienti con VWD.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici: fattori della coagulazione del sangue, fattore von Willebrand e fattore VIII della coagulazione in combinazione.

Codice ATC: B02BD06

### Malattia di von Willebrand

Il VWF derivato da plasma umano: somministrato per via esogena si comporta nello stesso modo del VWF endogeno.

La somministrazione del VWF consente la correzione delle anomalie emostatiche nei pazienti che soffrono di deficit di VWF (VWD) a due livelli:

- Il VWF ristabilisce l'adesione piastrinica al sub-endotelio vascolare del sito vascolare danneggiato (dato che si lega sia al sub-endotelio vascolare che alla membrana piastrinica), fornendo l'emostasi primaria, come dimostrato dalla riduzione del tempo di emorragia. Questo

effetto si verifica immediatamente ed è noto dipendere in larga misura dal livello di polimerizzazione della proteina.

- Il VWF produce una correzione ritardata della carenza associata di FVIII. Con la somministrazione endovenosa, il VWF si lega per via endogena al FVIII (che viene normalmente prodotto dal paziente) e, stabilizzando questo fattore, evita la sua rapida degradazione.
- È per questo che la somministrazione del VWF puro (prodotto a base di VWF con un basso contenuto di FVIII) riporta il livello di FVIII:C alla normalità come effetto secondario dopo la prima infusione con un leggero ritardo.

La somministrazione di un prodotto a base di VWF contenente FVIII:C ripristina il livello di FVIII:C a livelli normali immediatamente dopo la prima infusione.

## Emofilia A

Il FVIII derivato da plasma umano: somministrato per via esogena si comporta nello stesso modo del FVIII endogeno.

Il complesso FVIII/VWF consiste di due molecole (FVIII e VWF) con diverse funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il FVIII si lega al VWF nella circolazione sanguigna del paziente.

Il FVIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X al fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina, che, a sua volta, converte il fibrinogeno in fibrina, consentendo la formazione di un coagulo.

L'emofilia A è una malattia ereditaria della coagulazione del sangue, legata al sesso, dovuta ai ridotti livelli di FVIII e provoca una emorragia profusa nelle articolazioni, muscoli o organi interni, sia spontaneamente sia in seguito a trauma accidentale o chirurgico. Con la terapia sostitutiva, i livelli plasmatici di FVIII aumentano, consentendo una temporanea correzione del fattore carente ed una correzione della tendenza alle emorragie.

Da notare che il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) non è comparabile tra i diversi concentrati di fattore e tra diversi studi clinici.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Fattore von Willebrand

La farmacocinetica di Voncento è stata valutata in pazienti affetti da VWD in condizioni non emorragiche.

Sulla base di uno studio di farmacocinetica con 12 soggetti  $\geq 12$  anni affetti da VWD, sono state osservate le seguenti proprietà farmacocinetiche relative a: VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB e FVIII:C:

parametro	VWF:RCo			VWF:Ag			VWF:CB			FVIII:C		
	N	mediana	range	N	mediana	range	N	mediana	range	N	mediana	range
Recupero incrementale e (UI/ml)/(UI/kg)	12	0,017	0,012-0,021	12	0,018	0,013-0,022	12	0,022	0,015-0,025	12	0,027	0,016-0,036
Emivita (h)	8	11,53	6,05-35,10	12	18,39	11,41-27,01	12	14,54	9,36-25,10	10	23,65	7,69-57,48
AUC <sub>0-72</sub> (h*UI/mL)	12	14,46	8,56-37,99	12	33,10	22,65-64,68	12	24,32	14,83-41,14	11	27,85	13,15-66,82

MRT (h)	8	13,25	8,59-25,45	12	24,57	15,28-33,60	12	18,74	11,61-28,57	10	36,57	15,62-85,14
C <sub>max</sub> (UI/mL)	12	1,48	0,93-3,36	12	2,04	1,52-3,66	12	1,60	1,04-2,66	12	1,00	0,57-1,32
T <sub>max</sub> (h)	12	0,25	0,25-1,03	12	0,25	0,25-1,00	12	0,25	0,25-1,00	12	1,00	0,25-30,00
C <sub>min</sub> (UI/mL)	12	0,02	0,00-0,03	12	0,10	0,02-0,17	12	0,05	0,02-0,09	12	0,14	0,03-0,59
Clearance totale (mL/(h*kg))	12	6,16	3,06-9,32	12	3,74	2,61-4,78	12	3,20	2,32-4,77	11	1,28	0,62-2,47
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	8	68,3	44,7-158,0	12	74,0	64,5-128,4	12	71,0	47,5-93,7	10	47,5	24,8-72,9

AUC = area sotto la curva; C<sub>max</sub> = concentrazione plasmatica massima; C<sub>min</sub> = concentrazione plasmatica minima; UI = unità internazionale; MRT = tempo medio di permanenza; N = numero di soggetti; t<sub>max</sub> = tempo alla concentrazione massima; V<sub>ss</sub> = volume di distribuzione allo stato stazionario; VWF: Ag = fattore di von Willebrand: Antigene; VWF: CB = fattore di von Willebrand: legante il collagene; VWF: RCo = fattore di Von Willebrand: cofattore della ristocetina, FVIII: C = Fattore VIII:Coagulante

Il contenuto relativo di multimeri di VWF HMW (ad alto peso molecolare) in Voncento è in media l'86% rispetto al plasma umano normale (NHP).

#### Emofilia A

La farmacocinetica di Voncento è stata valutata in pazienti affetti da Emofilia A in condizioni non emorragiche.

Sulla base di uno studio di farmacocinetica con 16 soggetti affetti da Emofilia A con età ≥ 12 anni, sono state osservate le seguenti proprietà farmacocinetiche relative al FVIII:C

parametro	FVIII:C		
	N	mediana	range
Recupero incrementale (UI/ml)/(UI/kg)	16	0,021	0,011-0,032
Emivita (h)	16	13,74	8,78-18,51
AUC <sub>0-48</sub> (h*UI/mL)	16	13,09	7,04-21,79
MRT (h)	16	16,62	11,29-26,31
C <sub>max</sub> (UI/mL)	16	1,07	0,57-1,57
T <sub>max</sub> (h)	16	0,50	0,42-4,03
C <sub>min</sub> (UI/mL)	16	0,06	0,02-0,11
Clearance totale (mL/(h*kg))	16	3,82	2,30-7,11
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	16	61,2	35,1-113,1

AUC = area sotto la curva; C<sub>max</sub> = concentrazione plasmatica massima; C<sub>min</sub> = concentrazione plasmatica minima; UI = unità internazionale; MRT = tempo medio di permanenza; N = numero di soggetti; t<sub>max</sub> = tempo alla concentrazione massima; V<sub>ss</sub> = volume di distribuzione allo stato stazionario; FVIII:C = Fattore VIII:Coagulante

### Popolazione pediatrica

#### Malattia di von Willebrand

I dati farmacocinetici nei pazienti con malattia di von Willebrand sono molto simili a quelli osservati nella popolazione adulta.

La PK alla dose singola di 80 UI VWF: RCo / kg di peso corporeo è stata valutata in soggetti pediatrici con meno di 12 anni con grave VWD (vedere tabella di seguito). Dopo l'infusione, le concentrazioni massime dei marcatori del VWF (VWF:RCo, VWF:Ag e VWF:CB) e del FVIII:C sono state raggiunte immediatamente con una mediana IR di 0,012-0,016 (UI/mL)/(UI/kg) per i marcatori del VWF e 0,018-0,020 (UI/mL)/(UI/kg) per il FVIII:C. Il tempo mediano di dimezzamento (t<sub>1/2</sub>) dei marcatori del VWF era tra 10,00 e 13,48 h mentre il FVIII:C aveva un t<sub>1/2</sub> più lungo tra 11,40 e 19,54 h per effetto plateau che può rappresentare l'effetto netto di diminuzione dei livelli di FVIII esogeno, combinato con l'aumento endogeno dei livelli di FVIII. I parametri farmacocinetici della valutazione ripetuta della PK erano simili a quelli della PK iniziale. L'esposizione e l'eliminazione di Voncento erano confrontabili tra soggetti <6 anni e 6-12 anni.

Parametri farmacocinetici iniziali rapportati al basale di VWF e FVIII:C in soggetti <6 anni (N = 9) e 6-12 anni (N = 5)

parametro	VWF:RCo				VWF:Ag				VWF:CB				FVIII:C			
	N	media na (range)	N	media na (range)	N	media na (range)	N	media na (range)	N	media na (range)	N	media na (range)	N	media na (range)		
	< 6 anni		6-12 anni		< 6 anni		6-12 anni		< 6 anni		6-12 anni		< 6 anni		6-12 anni	
Recupero Incrementale (UI/mL)/(UI/kg)	9	0,012 (0,009-0,017)	5	0,016 (0,009-0,017)	9	0,014 (0,007-0,016)	5	0,015 (0,014-0,022)	9	0,014 (0,009-0,017)	5	0,014 (0,010-0,016)	8	0,018 (0,012-0,048)	5	0,020 (0,008-0,026)
Emivita (h)	5	13,48 (4,13-22,44)	3	11,20 (8,55-11,59)	8	11,15 (7,72-22,36)	5	11,00 (8,61-12,14)	8	10,53 (6,08-15,44)	5	10,00 (7,20-12,11)	4	19,54 (17,96-20,70)	3	11,40 (7,05-32,61)
AUC <sub>0-72</sub> (h*UI/mL)	9	7,40 (4,26-17,71)	5	10,44 (3,11-15,85)	9	19,41 (11,71-34,55)	5	21,75 (18,72-27,77)	9	15,49 (11,10-25,30)	5	16,46 (12,84-19,63)	8	15,45 (8,25-32,36)	5	19,81 (1,47-34,82)
MRT (h)	5	16,68 (4,36-32,74)	3	12,99 (8,48-13,03)	8	13,31 (9,03-31,68)	5	13,26 (11,06-15,72)	8	12,87 (7,17-20,96)	5	11,70 (9,19-15,22)	4	25,78 (23,87-28,42)	3	15,92 (6,63-44,40)
C <sub>max</sub> (UI/mL)	9	1,06 (0,69-1,35)	5	1,30 (0,71-1,34)	9	1,66 (1,22-1,92)	5	1,79 (1,44-2,50)	9	1,44 (1,13-1,93)	5	1,28 (1,23-1,83)	8	0,71 (0,46-1,46)	5	0,57 (0,33-0,96)
T <sub>max</sub> (h)	9	0,55 (0,50-0,62)	5	0,58 (0,50-0,60)	9	0,55 (0,50-0,62)	5	0,58 (0,50-0,60)	9	0,55 (0,50-0,62)	5	0,58 (0,50-0,60)	8	0,58 (0,50-22,52)	5	0,58 (0,50-0,60)
Clearance totale (mL/(h*kg))	5	7,30 (2,82-17,32)	3	7,22 (6,14-8,62)	8	5,63 (2,24-13,13)	5	4,93 (4,48-5,10)	8	7,03 (3,66-11,74)	5	6,22 (5,25-7,14)	4	2,46 (1,29-3,87)	3	4,81 (0,96-26,07)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	5	112,1 (52,3-135,3)	3	80,1 (73,1-93,8)	8	76,8 (70,3-133,5)	5	67,5 (54,6-70,4)	8	84,4 (67,1-113,8)	5	79,7 (54,7-95,9)	4	67,5 (33,1-92,5)	3	76,6 (42,6-172,9)

AUC = area sotto la curva; C<sub>max</sub> = concentrazione plasmatica massima; C<sub>min</sub> = concentrazione plasmatica minima; UI = unità internazionale; MRT = tempo medio di permanenza; N = numero di soggetti; t<sub>max</sub> = tempo per raggiungere la concentrazione massima; V<sub>ss</sub> = volume di distribuzione allo stato stazionario; VWF:Ag = Fattore von Willebrand:Antigene; VWF:CB = Fattore von Willebrand:Legante Collagene; VWF:RCo = Fattore von Willebrand:Cofattore della Ristocetina, FVIII:C = Fattore VIII:Coagulante

### Emofilia A

La farmacocinetica di una singola dose di 50 UI di FVIII/kg di peso corporeo è stata valutata in 31 pazienti pediatrici con meno di 12 anni di età affetti da emofilia A (vedere Tabella sotto). In seguito all'infusione, le concentrazioni di picco del FVIII:C sono state raggiunte immediatamente con un IR mediano di circa 0,016 (UI/ml)(UI/kg) per il FVIII:C. Il t<sub>1/2</sub> di eliminazione mediano del FVIII:C è stato di circa 10 h. I parametri farmacocinetici ottenuti da ripetute valutazioni farmacocinetiche sono stati simili a quelli ottenuti dalla valutazione farmacocinetica iniziale. L'esposizione e la disposizione di Voncento sono risultate paragonabili tra i soggetti con età < 6 anni e quelli con età compresa tra 6 e 12 anni.

Parametri farmacocinetici iniziali rapportati al basale in soggetti con età <6 anni (N=15) e con età compresa tra 6 e 12 anni (N=16).

parametro	FVIII:C					
	N	mediana	range	N	mediana	range
	<6 anni			6-12 anni		
Recupero incrementale (UI/mL)/(UI/kg)	15	0,015	0,009-0,019	16	0,016	0,010-0,026
Emivita (h)	15	9,62	7,75-18,20	16	10,00	8,89-12,50
AUC <sub>0-48</sub> (h*UI/mL)	15	8,23	3,96-11,04	16	9,90	6,17-17,62
MRT (h)	15	13,51	7,95-17,38	16	13,89	12,11-17,07
C <sub>max</sub> (UI/mL)	15	0,75	0,46-0,94	16	0,84	0,51-1,21
T <sub>max</sub> (h)	15	0,58	0,53-0,58	16	0,58	0,50-1,00
Clearance totale (mL/(h*kg))	15	6,22	4,22-11,34	16	4,88	2,54-7,74
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	15	75,3	63,8-197,2	16	71,9	42,1-109,3

AUC = area sotto la curva; C<sub>max</sub> = concentrazione plasmatica massima; C<sub>min</sub> = concentrazione plasmatica minima; UI = unità internazionale; MRT = tempo medio di permanenza; N = numero di soggetti; t<sub>max</sub> = tempo per raggiungere la concentrazione massima; V<sub>ss</sub> = volume di distribuzione allo stato stazionario; FVIII:C = Fattore VIII:Coagulante

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Voncento contiene come principi attivi il FVIII e il VWF i quali derivano dal plasma umano e la cui azione è analoga a quella dei costituenti plasmatici endogeni. A seguito dello sviluppo di anticorpi conseguenti all'applicazione di proteine umane eterologhe, non è logicamente possibile - nei tradizionali modelli animali - l'effettuazione di studi preclinici (tossicità cronica, cancerogenicità e mutagenicità), basati sulla somministrazione ripetuta del prodotto.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Polvere:

Calcio cloruro,  
Albumina umana,  
Sodio cloruro,  
Sodio citrato,  
Saccarosio,  
Trometamolo

#### Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

A causa della mancanza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci, diluenti, solventi, tranne quelli citati nel paragrafo 6.1.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il prodotto ha dimostrato stabilità fisico-chimica per 8 ore a temperatura ambiente (non superiore a 25°C). Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non somministrato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperature superiori ai 25 °C.

Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto della confezione

### Voncento 250 UI FVIII/600 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione:

Polvere (250 UI/600 UI) in un flaconcino (di vetro tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

5 ml di solvente in un flaconcino (di vetro di tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

Una confezione contiene:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

- 1 siringa monouso da 10 ml
- 1 set per iniezione in vena
- 2 tamponi imbevuti di alcool
- 1 cerotto non sterile

### Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione:

Polvere (500 UI/1200 UI) in un flaconcino (di vetro tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

10 ml di solvente in un flaconcino (di vetro di tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

Una confezione contiene:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

- 1 siringa monouso da 10 ml
- 1 set per iniezione in vena
- 2 tamponi imbevuti di alcool
- 1 cerotto non sterile

### Voncento 500 UI FVIII/1200 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione:

Polvere (500 UI/1200 UI) in un flaconcino (di vetro tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

5 ml di solvente in un flaconcino (di vetro di tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

Una confezione contiene:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

- 1 siringa monouso da 10 ml
- 1 set per iniezione in vena
- 2 tamponi imbevuti di alcool
- 1 cerotto non sterile

### Voncento 1000 UI FVIII /2400 UI VWF polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione:

Polvere (1000 UI/2400 UI) in un flaconcino (di vetro tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).



10 ml di solvente in un flaconcino (di vetro di tipo I), con tappo (di gomma) un disco (di plastica) e una ghiera (di alluminio).

Una confezione contiene:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

- 1 siringa monouso da 10 ml
- 1 set per iniezione in vena
- 2 tamponi imbevuti di alcool
- 1 cerotto non sterile

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate




## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione




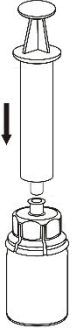
### Istruzioni generali

La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente. Dopo il filtraggio/prelievo (vedere di seguito) il prodotto ricostituito, prima della somministrazione, deve essere ispezionato visivamente per individuare l'eventuale presenza di particelle o di alterazioni di colore. Non usare soluzioni torbide o contenenti particelle o depositi. Ricostituzione e prelievo devono essere effettuati in condizioni asettiche.



### Ricostituzione

Portare il solvente a temperatura ambiente. Accertarsi che le ghiera di protezione a strappo dei flaconcini con la polvere e con il solvente siano rimossi e che i tappi vengano disinfettati con una soluzione antisettica, attendendo che questa si sia asciugata prima di aprire la confezione di Mix2Vial.

 1	1. Aprire la confezione Mix2Vial staccando il coperchio. Non estrarre il Mix2Vial dalla confezione blister!
 2	2. Posizionare il flaconcino del solvente su una superficie piana e pulita, tenendo il flacone ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con tutta la confezione e spingere la parte blu terminale nel tappo del flaconcino contenente il solvente.
 3	3. Rimuovere con cura la confezione dal set Mix2Vial tenendola dal bordo, e tirando verticalmente verso l'alto. Assicurarsi di estrarre solo la confezione blister e non il set Mix2Vial.

 <p>4</p>	<p>4. Posizionare il flacone del prodotto su una superficie piana e stabile. Capovolgere il flaconcino con il solvente Mix2Vial allegato e spingere la punta dell'adattatore trasparente verso il basso attraverso il tappo del flaconcino del prodotto. Il solvente fluirà automaticamente nel flacone contenente il prodotto.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Con una mano afferrare il prodotto dal lato del set Mix2Vial e con l'altra mano afferrare il lato con il solvente e svitare con cura in senso antiorario, in due pezzi, il set al fine di evitare un eccessivo accumulo di schiuma durante la dissoluzione del prodotto. Eliminare il flaconcino solvente con l'adattatore blu Mix2Vial collegato.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Roteare delicatamente il flacone del prodotto con l'adattatore trasparente collegato fino a quando la sostanza è completamente sciolta. Non agitare.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Tenendo il flaconcino del prodotto in posizione verticale, collegare la siringa al raccordo Luer Lock del Mix2Vial avvitando in senso orario. Iniettare l'aria nel flacone.</p>

### Prelievo e applicazione

 <p>8</p>	<p>8. Mantenendo premuto lo stantuffo della siringa, capovolgere il sistema sottosopra e aspirare la soluzione nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Ora che la soluzione è stata trasferita nella siringa, afferrare saldamente il corpo della siringa (tenendo lo stantuffo della siringa rivolta verso il basso) e scollegare l'adattatore trasparente Mix2Vial dalla siringa svitando in senso antiorario.</p>

Per l'iniezione di Voncento devono essere utilizzati solo i set di somministrazione forniti poiché può verificarsi un fallimento del trattamento conseguente all'assorbimento del FVIII alle superfici interne di alcuni dispositivi di iniezione/infusione.

Nel caso siano richiesti grandi volumi di Voncento, è possibile mettere insieme diversi flaconcini di Voncento tramite un set di infusione disponibile in commercio (ad esempio una pompa a siringa per somministrazione endovenosa di prodotti medicinali). Tuttavia, in questi casi la soluzione inizialmente ricostituita di Voncento non deve essere ulteriormente diluita.

Somministrare la soluzione lentamente per via endovenosa (vedere paragrafo 4.2), assicurandosi che non entri sangue nella siringa riempita con il prodotto.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 12 Agosto 2013  
Data dell'ultimo rinnovo: 26 Aprile 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome ed indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

CSL Behring AG  
Wankdorfstrasse 10  
3014 Bern  
SWITZERLAND

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

### Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà il primo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per il suddetto medicinale entro sei mesi dopo l'autorizzazione. Successivamente, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà presentare rapporti periodici di sicurezza per questo medicinale in conformità con i requisiti stabiliti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (lista EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali.
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio viene modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare ad un cambiamento significativo del profilobeneficio/ rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se le date di presentazione di uno PSUR e di aggiornamento di un RMP coincidono, possono essere presentati nella stessa data.

Agenzia Italiana del Farmaco