

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder nominelt 250 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE inneholder omtrent 50 IE per ml human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa etter rekonstituering.

Potensen (Internasjonale Enheter) bestemmes ved å bruke Den europeiske farmakopés kromogene test. Den spesifikke aktiviteten for ADVATE er omtrent 4000–10000 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA)) er et rensert protein som har 2332 aminosyrer. Det er produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i eggceller fra kinesisk hamster (CHO-celler). Tilberedt uten tilsetning av noen (eksogene) human- eller dyrederiverte proteiner i cellekulturprosessen, rensingen eller i den endelige formuleringen.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til gulhvitt, lettsmuldrende pulver.

Oppløsning: Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). ADVATE er indisert for alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes under ledelse av en lege med erfaring i behandling av hemofili og med mulighet for gjenopplivning umiddelbart tilgjengelig i tilfelle anafylakse.

Dosering

Doseringen og varigheten av substitusjonsbehandlingen avhenger av hvor alvorlig faktor VIII-mangelen er, samt lokaliseringen og omfanget av blødningen og av pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter for faktor VIII angis i Internasjonale Enheter (IE), som er relatert til WHO-standarden for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma blir uttrykt enten som et prosenttall (relatert til normalt humant plasma) eller i IE (relatert til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

Én Internasjonal Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent til mengden faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Symptomatisk behandling

Beregning av den nødvendige dosen faktor VIII er basert på empiriske data som viser at 1 IE faktor VIII per kg kroppsvekt hever aktiviteten av faktor VIII i plasma med 2 IE/dl. Den nødvendige dosen blir bestemt ved hjelp av følgende formel:

$$\text{Nødvendige enheter (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\%)} \times 0,5$$

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabell 1 kan benyttes som hjelp til doseringen ved blødningsepisoder og kirurgi:

Tabell 1 Veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi		
Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
<i>Større</i>	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen og administrasjonshyppigheten skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

I løpet av behandlingen anbefales det, på passende måte, å bestemme faktor VIII-nivået i plasma som en veiledning for dosering og frekvens av gjentatte injeksjoner. Spesielt i tilfeller med større kirurgiske intervensjoner er en presis overvåking av substitusjonsbehandlingen ved hjelp av måling av aktiviteten til faktor VIII i plasma helt nødvendig. Det kan være individuelle forskjeller med hensyn til responsen på faktor VIII både ved at tilheling *in vivo* oppnås ved forskjellige nivåer og ved forskjellige halveringstider.

Profylakse

Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili A er den normale doseringen 20 til 40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt i intervaller på 2 til 3 dager.

Pediatrik populasjon

For symptomatisk behandling avviker ikke dosene hos pediatriske pasienter (0 til 18 år) fra voksne pasienter. Hos pasienter under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger i uken til profylaktisk behandling.

Administrasjonsmåte

ADVATE skal administreres intravenøst. Dersom administreringen gjøres av ikke-helsepersonell, er passende opplæring nødvendig.

Administrasjonshastigheten skal tilpasses for å sikre at det føles behagelig for pasienten, opptil et maksimum på 10 ml/minutt.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor mus- eller hamsterproteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type, inkludert anafylakse, er blitt rapportert for ADVATE. Preparatet inneholder spor av proteiner fra mus og hamster. Dersom symptomer på overfølsomhet inntreffer, skal pasientene anbefales å avbryte bruken av preparatet omgående og kontakte lege. Pasienter skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

Ved tilfelle av sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk iverksettes.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Hos pasienter som utvikler inhibitorer mot faktor VIII, kan tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter. Risikoen for utvikling av inhibitorer er korrelert til graden av eksponering for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 20 eksponeringsdagene, og til andre genetiske faktorer og miljøfaktorer. I sjeldne tilfeller kan inhibitorer utvikles etter de første 100 eksponeringsdagene.

Tilfeller av tilbakekomst av inhibitorer (lav titer) er observert etter bytte fra et faktor VIII-produkt til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som har en tidligere historie med inhibitorutvikling. Derfor anbefales det å overvåke alle pasienter nøye for dannelsen av inhibitorer hver gang det byttes produkt.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av passende kliniske observasjoner og laboratorietester. Dersom den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal en test utføres for å bestemme om en faktor VIII-inhibitor er

tilstede. Hos pasienter med høye inhibitornivåer kan substitusjonsbehandling med faktor VIII være uten ønsket virkning, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av pasienter med hemofili og inhibitorer mot faktor VIII.

Kateterrelaterte komplikasjoner ved behandling

Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Hjelpestoffrelaterte hensyn

Etter rekonstituering inneholder dette legemidlet 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og batchen med legemiddelprodukt.

Pediatrik populasjon:

De nevnte advarslene og forholdsreglene gjelder for både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er utført med ADVATE.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført med faktor VIII. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili A hos kvinner er det ingen erfaring med bruk av faktor VIII under graviditet og amming. Derfor skal faktor VIII kun brukes under graviditet og amming hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og håndtere maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske studier med ADVATE omfattet 418 personer med minst én eksponering for ADVATE som rapporterte om totalt 93 bivirkninger. De bivirkningene som oppstod med høyest hyppighet, var utvikling av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer), hodepine og feber.

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, hvesing) er observert sjelden og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av antistoffer mot proteiner fra mus og/eller hamster med relaterte hypersensitivitetsreaksjoner kan observeres.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Hvis slike inhibitorer oppstår, vil tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter.

Tabellmessig oversikt over bivirkninger

Følgende tabell 2 angir frekvensen av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontan rapportering. Tabellen er i samsvar med MedDRAs organklassesystem og foretrukket termnivå.

Frekvenskategorier er definert i henhold til den følgende konvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering angis bivirkninger etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklassesystem	Bivirkning	Frekvens^a
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influenza	Mindre vanlige
	Laryngitt	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII-inhibering	Vanlige
	Lymfangitt	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
	Overfølsomhet ^c	Ikke kjent
Neurologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Mindre vanlige
	Svekket hukommelse	Mindre vanlige
	Synkope	Mindre vanlige
	Skjelving	Mindre vanlige
	Migrene	Mindre vanlige
	Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Øyebetennelse	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hematom	Mindre vanlige
	Hetetokter	Mindre vanlige
	Blekkhet	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Mindre vanlige
	Smerte i øvre del av buken	Mindre vanlige
	Kvalme	Mindre vanlige
	Brekninger	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige
	Økt svetting	Mindre vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlige
	Perifert ødem	Mindre vanlige
	Brystsmerte	Mindre vanlige
	Ubehag i brystet	Mindre vanlige
	Frysninger	Mindre vanlige
	Unormal følelse	Mindre vanlige
	Hematom på punksjonssted	Mindre vanlige
	Utmattelse	Ikke kjent
	Reaksjon på injeksjonssted	Ikke kjent
Sykdomsfølelse	Ikke kjent	

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklasser	Bivirkning	Frekvens^a
Undersøkelser	Økt antall monocytter	Mindre vanlige
	Nedsatt nivå av koagulasjonsfaktor VIII ^b	Mindre vanlige
	Nedsatt hematokrit	Mindre vanlige
	Unormale laboratorieprøver	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Komplikasjon etter prosedyre	Mindre vanlige
	Blødning etter prosedyre	Mindre vanlige
	Reaksjon på prosedyrested	Mindre vanlige

- a) Beregnet på grunnlag av totalt antall pasienter som fikk ADVATE (418).
- b) Den uventede nedgangen i nivå av koagulasjonsfaktor VIII forekom hos én pasient under kontinuerlig infusjon av ADVATE etter kirurgi (postoperativt dag 10–14). Hemostase ble opprettholdt hele tiden under denne perioden, og både plasmanivå og clearance av faktor VIII gikk tilbake til passende nivå innen postoperativ dag 15. Faktor VIII-inhibitortester som ble utført etter at den kontinuerlige infusjonen var ferdig og ved endt studie, var negative.
- c) Bivirkning forklart i delen under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Inhibitorutvikling

Inhibitorutvikling hos tidligere behandlede pasienter og hos tidligere ubehandlede pasienter er rapportert. For informasjon, se pkt. 5.1 (Farmakologiske egenskaper) og 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler).

Bivirkninger som er spesifikke for rester fra produksjonsprosessen

Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot eggcelleprotein fra kinesisk hamster (CHO), viste 3 en statistisk signifikant økning i titer ved lineær regresjonsanalyse, 4 viste vedvarende eller forbigående topper og en pasient hadde begge deler, men ingen kliniske symptomer. Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot murint IgG, viste 10 en statistisk signifikant økning, 2 viste en vedvarende eller forbigående topp og en pasient hadde begge deler. Fire av disse pasientene rapporterte isolerte tilfeller av urtikaria, kløe, utslett og lett forhøyet eosinofiltall ved gjentatte eksponeringer for studieproduktet.

Overfølsomhet

Reaksjoner av allergisk type omfatter anafylakse og er blitt manifestert ved svimmelhet, parestesier, utslett, hetetokter, opphovning i ansiktet, urtikaria og pruritus.

Pediatrik populasjon

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatrik pasienter (PUP) og kateterrelaterte komplikasjoner ble det ikke registrert aldersspesifikke ulikheter i bivirkninger i de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: koagulasjonsfaktor VIII. ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrands faktor-komplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrands faktor) med forskjellige fysiologiske funksjoner. ADVATE inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein som er biologisk ekvivalent til faktor VIII glykoprotein funnet i humant plasma.

Octocog alfa er et glykoprotein som består av 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylmasse på 280 kD. Når det blir infundert i en pasient med hemofili, vil octocog alfa binde seg til endogent von Willebrands faktor i pasientens kretsløp. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer omdannelsen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin vil så omdanne fibrinogen til fibrin, og et blodkoagel kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig sykdom som innvirker på blodets koagulasjon på grunn av nedsatt nivå av faktor VIII-aktivitet, og resulterer i kraftige blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av tilfeldige eller kirurgiske traumer. Plasmanivået av faktor VIII økes ved substitusjonsbehandling, og det skapes dermed en midlertidig korrigering av faktor VIII-underskuddet og en korrigering av blødningstendensen.

Inhibitorutvikling

Immunogeniteten til ADVATE ble evaluert hos tidligere behandlede pasienter. Under kliniske forsøk med ADVATE hos 233 pediatriske og voksne pasienter [pediatriske pasienter (i alderen 0–16 år) og voksne pasienter (over 16 år)] med diagnose alvorlig hemofili A (faktor VIII < 1 %) og med tidligere eksponering for faktor VIII-konsentrater ≥ 150 dager for voksne og eldre barn og ≥ 50 dager for barn < 6 år, utviklet én pasient en lav titer-inhibitor (2,4 BE ved modifisert Bethesda-analyse) etter 26 eksponeringsdager for ADVATE. Oppfølgingsinhibitortester hos denne pasienten etter tilbaketrekking fra studien var negative. I alle studiene var gjennomsnittlig antall eksponeringsdager for ADVATE 97,0 eksponeringsdager per pasient (område 1 til 709) for tidligere behandlede pasienter. Total forekomst av all faktor VIII-inhibitorutvikling (lav eller høy) var 0,4 % (1 av 233).

I den fullførte ukontrollerte studie 060103 var det 16 av 45 (35,6 %) tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1 %) og minst 25 eksponeringsdager for FVIII-utviklede FVIII-inhibitorer: 7 (15,6 %) pasienter som utviklet høy titer-inhibitor og 9 (20 %) pasienter som utviklet lav titer-inhibitor, 1 av disse ble også klassifisert som en forbigående inhibitor.

Risikofaktorer knyttet til inhibitorutvikling i denne studien omfatter ikke-kaukasisk etnisitet, familiehistorie med inhibitorer og intensiv behandling med høy dose i løpet av de første 20 eksponeringsdagene. Hos de 20 pasientene som ikke hadde noen av disse risikofaktorene, var det ingen inhibitorutvikling.

Data for immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med inhibitorer er blitt innhentet. I en understudie av PUP-studie 060103 ble ITI-behandling hos 11 PUP-er dokumentert. Retrospektiv gjennomgåelse av journaler ble utført for 30 personer på ITI (studie 060703), og innhenting av registerdata pågår.

I studie 060201 ble to langsiktige behandlingsopplegg sammenlignet hos 53 tidligere behandlede pasienter: et individualisert farmakokinetisk styrt doseringsregime (innenfor et område på 20 til 80 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt med intervaller på 72 ± 6 timer, $n = 23$) sammenlignet med et standard profylaktisk doseringsregime (20 til 40 IE/kg med 48 ± 6 timers mellomrom, $n = 30$). Det farmakokinetisk styrte doseringsregimet (i henhold til en spesifikk formel) ble målrettet for å opprettholde bunnivå av faktor VIII ≥ 1 % i intervallet på 72 timer mellom doser. Dataene fra denne studien viser at de to profylaktiske doseringsregimene er sammenlignbare når det gjelder reduksjon av blødningfrekvens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADVATE i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i ”Immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII” og ”behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel)” (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE ble utført på tidligere behandlede pasienter med alvorlig til moderat alvorlig hemofili A (baseline faktor VIII ≤ 2 %). Analysene av plasmaprøvene ble utført i et laboratorium ved hjelp av en ett-trinns koagulasjonstest.

Totalt 195 personer med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %) gav farmakokinetiske parametere som var inkludert i det farmakokinetiske analysesettet per protokoll. Kategorier av disse analysene for småbarn (1 måned til < 2 år), barn (2 til < 5 år), eldre barn (5 til < 12 år), ungdommer (12 til < 18 år) og voksne (18 år og eldre) ble brukt til å oppsummere farmakokinetiske parametre, der alder ble definert som alderen ved tidspunktet for farmakokinetisk infusjon.

Tabell 3 Sammendrag av farmakokinetiske parametre for ADVATE per aldergruppe med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %)					
Parameter (middelverdi \pm standardavvik)	Småbarn (n = 5)	Barn (n = 30)	Eldre barn (n = 18)	Ungdommer (n = 33)	Voksne (n = 109)
Total AUC (IE \cdot t/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Justert inkrementell gjenvinning ved C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halveringstid (t)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maksimum plasma-konsentrasjon etter infusjon (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gjennomsnittlig residenstid (t)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribusjons-volum ved steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg \cdot t)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Beregnet som (C_{max} - baseline for faktor VIII) dividert med dosen i IE/kg, der C_{max} er den maksimale målte verdien av faktor VIII etter infusjon.

Sikkerhet og hemostatisk effekt av ADVATE i den pediatriske populasjonen er som hos voksne pasienter. Justert gjenvinning og terminal halveringstid (t_{1/2}) var omtrent 20 % lavere hos yngre barn (yngre enn 6 år) enn hos voksne, noe som delvis kan skyldes det kjente høyere plasmavolumet per kg kroppsvekt hos yngre pasienter.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for ADVATE på tidligere ubehandlede pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, lokal toksisitet og gentoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol
Natriumklorid
Histidin
Trehalose
Kalsiumklorid
Trometamol
Polysorbat 80
Glutation (redusert)

Oppløsningsmiddel

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering bør preparatet av mikrobiologiske hensyn brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er imidlertid vist for 3 timer ved 25 °C.

I løpet av holdbarhetstiden kan preparatet oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkelt periode som ikke overskrider 6 måneder. Sluttdatoen for 6 måneders oppbevaring ved romtemperatur bør angis på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap igjen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Oppbevar hetteglasset med produktet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Oppbevar den forseglede blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Både hetteglasset med pulver og hetteglasset med 5 ml oppløsningsmiddel er av type I-glass lukket med propp av klorbutylgummi. Produktet leveres i én av følgende konfigurasjoner:

- ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Hver pakning inneholder et hetteglass med pulver, et hetteglass som inneholder 5 ml oppløsningsmiddel, og et hjelpemiddel for rekonstituering (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning inneholder et bruksklart BAXJECT III-system i en forseglet blisterpakning (hetteglasset med pulver og hetteglasset med 5 ml oppløsningsmiddel er ferdigmontert med systemet for rekonstituering).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ADVATE skal administreres intravenøst etter rekonstituering av produktet.

Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller misfarging.

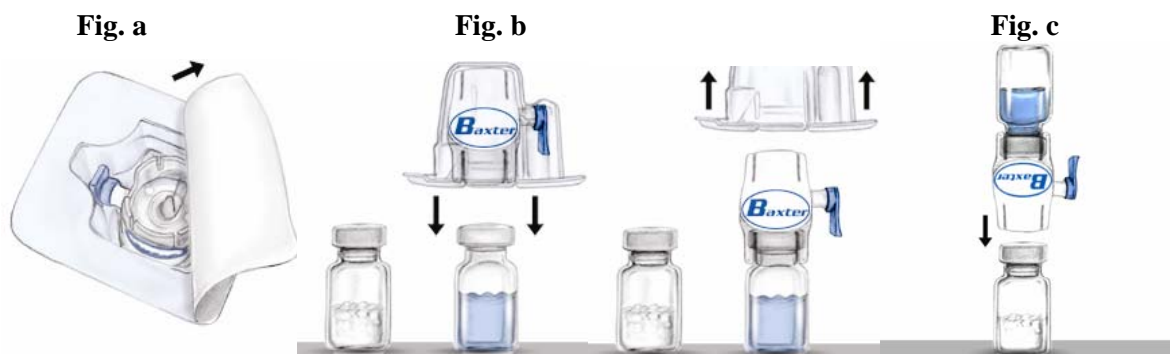
Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller har bunnfall.

- For administrasjon er det nødvendig å bruke en luer-lock-sprøyte.
- Administreres innen tre timer etter rekonstituering.
- Rekonstituert preparat må ikke oppbevares i kjøleskap.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Rekonstituering med BAXJECT II-utstyret

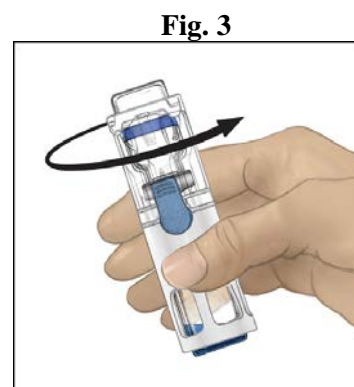
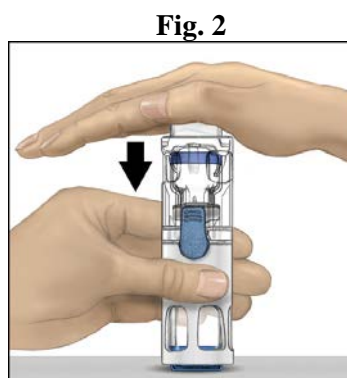
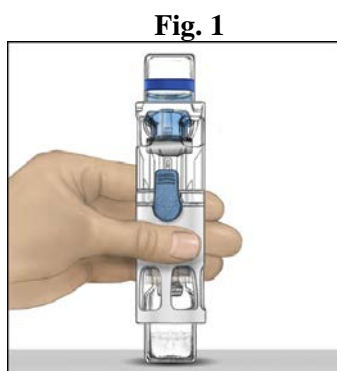
- Bruk kun vedlagte sterilt vann til injeksjonsvæsker og utstyret i pakningen til rekonstitueringen.
 - Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 - Aseptisk teknikk skal brukes.
1. Ta ADVATE hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsmiddel ut av kjøleskapet, hvis de fremdeles oppbevares i kjøleskap og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C – 25 °C).
 2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
 3. Fjern beskyttelsehettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsmiddel.
 4. Rengjør proppene med injeksjonstørkene. Plasser hetteglassene på en flat, ren overflate.
 5. Åpne pakken som inneholder BAXJECT II-utstyret ved å dra av papirlokket uten å komme i berøring med innsiden (Fig. A). Ikke ta utstyret ut av pakningen. Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 6. Snu pakningen rundt, og sett spissen av klar plast inn gjennom gummiproppen til oppløsningsmidlet. Ta tak i kanten på pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II-utstyret (Fig. B). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-utstyret.
 7. For rekonstituering skal kun det vedlagte sterile vannet til injeksjonsvæsker og det vedlagte rekonstitueringsutstyret brukes. Med BAXJECT II koblet til hetteglasset med oppløsningsmidlet, snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsmidlet kommer øverst på utstyret. Sett den hvite spissen av plast inn gjennom gummiproppen til hetteglasset med ADVATE-pulver. Vakuemet vil trekke oppløsningsmidlet inn i hetteglasset med ADVATE-pulver (Fig. c).
 8. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Rekonstituering med BAXJECT III-systemet

- Skal ikke brukes dersom lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen.

1. Hvis produktet fremdeles oppbevares i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og oppløsningsmiddel ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
3. Åpne ADVATE-pakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Plasser ADVATE på et flatt underlag med hetteglasset med fortynningsmiddel øverst (Fig. 1). Hetteglasset med fortynningsmiddel har en blå stripe. Ikke fjern den blå hetten før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold ADVATE i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og press bestemt ned på hetteglasset med fortynningsmiddel med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og fortynningsmiddelet strømmer inn i ADVATE-hetteglasset (Fig. 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
6. Bekreft at overføringen av fortynningsmiddelet er fullført. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Administrasjon

Bruk aseptisk teknikk

Legemidler til parenteral bruk skal inspiseres for partikler før administrasjon når oppløsningen og beholderen gjør dette mulig. Kun en klar og fargeløs oppløsning skal brukes.

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II / BAXJECT III. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II / BAXJECT III.

2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover.
3. Koble fra sprøyten.
4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten. Injisér intravenøst. Oppløsningen skal administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, ikke mer enn 10 ml per minutt. Pulsfrekvensen skal måles før og under administrasjon av ADVATE. Dersom det oppstår en betydelig pulsøkning, vil en reduksjon av administrasjonshastigheten eller en pause i injeksjonen vanligvis føre til at symptomene forsvinner umiddelbart (se avsnittene 4.4 og 4.8).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/001
EU/1/03/271/011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 2. mars 2004
Dato for siste fornyelse: 2. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til det europeiske legemiddelkontoret (european medicines agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder nominelt 500 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE inneholder omtrent 100 IE per ml human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa etter rekonstituering.

Potensen (Internasjonale Enheter) bestemmes ved å bruke Den europeiske farmakopés kromogene test. Den spesifikke aktiviteten for ADVATE er omtrent 4000–10000 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA)) er et rensed protein som har 2332 aminosyrer. Det er produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i eggceller fra kinesisk hamster (CHO-celler). Tilberedt uten tilsetning av noen (eksogene) human- eller dyrederiverte proteiner i cellekulturprosessen, rensingen eller i den endelige formuleringen.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til gulhvitt, lettsmuldrende pulver.

Oppløsning: Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). ADVATE er indisert for alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes under ledelse av en lege med erfaring i behandling av hemofili og med mulighet for gjenopplivning umiddelbart tilgjengelig i tilfelle anafylakse.

Dosering

Doseringen og varigheten av substitusjonsbehandlingen avhenger av hvor alvorlig faktor VIII-mangelen er, samt lokaliseringen og omfanget av blødningen og av pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter for faktor VIII angis i Internasjonale Enheter (IE), som er relatert til WHO-standarden for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma blir uttrykt enten som et prosenttall (relatert til normalt humant plasma) eller i IE (relatert til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

Én Internasjonal Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent til mengden faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Symptomatisk behandling

Beregning av den nødvendige dosen faktor VIII er basert på empiriske data som viser at 1 IE faktor VIII per kg kroppsvekt hever aktiviteten av faktor VIII i plasma med 2 IE/dl. Den nødvendige dosen blir bestemt ved hjelp av følgende formel:

$$\text{Nødvendige enheter (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\%)} \times 0,5$$

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabell 1 kan benyttes som hjelp til doseringen ved blødningsepisoder og kirurgi:

Tabell 1 Veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi		
Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
<i>Større</i>	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen og administrasjonshyppigheten skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

I løpet av behandlingen anbefales det, på passende måte, å bestemme faktor VIII-nivået i plasma som en veiledning for dosering og frekvens av gjentatte injeksjoner. Spesielt i tilfeller med større kirurgiske intervensjoner er en presis overvåking av substitusjonsbehandlingen ved hjelp av måling av aktiviteten til faktor VIII i plasma helt nødvendig. Det kan være individuelle forskjeller med hensyn til responsen på faktor VIII både ved at tilheling *in vivo* oppnås ved forskjellige nivåer og ved forskjellige halveringstider.

Profylakse

Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili A er den normale doseringen 20 til 40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt i intervaller på 2 til 3 dager.

Pediatrik populasjon

For symptomatisk behandling avviker ikke dosene hos pediatriske pasienter (0 til 18 år) fra voksne pasienter. Hos pasienter under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger i uken til profylaktisk behandling.

Administrasjonsmåte

ADVATE skal administreres intravenøst. Dersom administreringen gjøres av ikke-helsepersonell, er passende opplæring nødvendig.

Administrasjonshastigheten skal tilpasses for å sikre at det føles behagelig for pasienten, opptil et maksimum på 10 ml/minutt.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor mus- eller hamsterproteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type, inkludert anafylakse, er blitt rapportert for ADVATE. Preparatet inneholder spor av proteiner fra mus og hamster. Dersom symptomer på overfølsomhet inntreffer, skal pasientene anbefales å avbryte bruken av preparatet omgående og kontakte lege. Pasienter skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

Ved tilfelle av sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk iverksettes.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Hos pasienter som utvikler inhibitorer mot faktor VIII, kan tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter. Risikoen for utvikling av inhibitorer er korrelert til graden av eksponering for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 20 eksponeringsdagene, og til andre genetiske faktorer og miljøfaktorer. I sjeldne tilfeller kan inhibitorer utvikles etter de første 100 eksponeringsdagene.

Tilfeller av tilbakekomst av inhibitorer (lav titer) er observert etter bytte fra et faktor VIII-produkt til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som har en tidligere historie med inhibitorutvikling. Derfor anbefales det å overvåke alle pasienter nøye for dannelsen av inhibitorer hver gang det byttes produkt.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av passende kliniske observasjoner og laboratorietester. Dersom den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal en test utføres for å bestemme om en faktor VIII-inhibitor er

tilstede. Hos pasienter med høye inhibitornivåer kan substitusjonsbehandling med faktor VIII være uten ønsket virkning, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av pasienter med hemofili og inhibitorer mot faktor VIII.

Kateterrelaterte komplikasjoner ved behandling

Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Hjelpestoffrelaterte hensyn

Etter rekonstituering inneholder dette legemidlet 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og batchen med legemiddelprodukt.

Pediatrik populasjon:

De nevnte advarslene og forholdsreglene gjelder for både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er utført med ADVATE.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført med faktor VIII. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili A hos kvinner er det ingen erfaring med bruk av faktor VIII under graviditet og amming. Derfor skal faktor VIII kun brukes under graviditet og amming hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og håndtere maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske studier med ADVATE omfattet 418 personer med minst én eksponering for ADVATE som rapporterte om totalt 93 bivirkninger. De bivirkningene som oppstod med høyest hyppighet, var utvikling av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer), hodepine og feber.

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, hvesing) er observert sjelden og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av antistoffer mot proteiner fra mus og/eller hamster med relaterte hypersensitivitetsreaksjoner kan observeres.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Hvis slike inhibitorer oppstår, vil tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter.

Tabellmessig oversikt over bivirkninger

Følgende tabell 2 angir frekvensen av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontan rapportering. Tabellen er i samsvar med MedDRAs organklassesystem og foretrukket termnivå.

Frekvenskategorier er definert i henhold til den følgende konvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering angis bivirkninger etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklassesystem	Bivirkning	Frekvens^a
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influenza	Mindre vanlige
	Laryngitt	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII-inhibering	Vanlige
	Lymfangitt	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
	Overfølsomhet ^c	Ikke kjent
Neurologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Mindre vanlige
	Svekket hukommelse	Mindre vanlige
	Synkope	Mindre vanlige
	Skjelving	Mindre vanlige
	Migrene	Mindre vanlige
	Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Øyebetennelse	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hematom	Mindre vanlige
	Hetetokter	Mindre vanlige
	Blekhet	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Mindre vanlige
	Smerte i øvre del av buken	Mindre vanlige
	Kvalme	Mindre vanlige
	Brekninger	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige
	Økt svetting	Mindre vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlige
	Perifert ødem	Mindre vanlige
	Brystsmerte	Mindre vanlige
	Ubehag i brystet	Mindre vanlige
	Frysninger	Mindre vanlige
	Unormal følelse	Mindre vanlige
	Hematom på punksjonssted	Mindre vanlige
	Utmattelse	Ikke kjent
	Reaksjon på injeksjonssted	Ikke kjent
Sykdomsfølelse	Ikke kjent	

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklasser	Bivirkning	Frekvens^a
Undersøkelser	Økt antall monocytter	Mindre vanlige
	Nedsatt nivå av koagulasjonsfaktor VIII ^b	Mindre vanlige
	Nedsatt hematokrit	Mindre vanlige
	Unormale laboratorieprøver	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Komplikasjon etter prosedyre	Mindre vanlige
	Blødning etter prosedyre	Mindre vanlige
	Reaksjon på prosedyrested	Mindre vanlige

- a) Beregnet på grunnlag av totalt antall pasienter som fikk ADVATE (418).
- b) Den uventede nedgangen i nivå av koagulasjonsfaktor VIII forekom hos én pasient under kontinuerlig infusjon av ADVATE etter kirurgi (postoperativt dag 10–14). Hemostase ble opprettholdt hele tiden under denne perioden, og både plasmanivå og clearance av faktor VIII gikk tilbake til passende nivå innen postoperativ dag 15. Faktor VIII-inhibitortester som ble utført etter at den kontinuerlige infusjonen var ferdig og ved endt studie, var negative.
- c) Bivirkning forklart i delen under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Inhibitorutvikling

Inhibitorutvikling hos tidligere behandlede pasienter og hos tidligere ubehandlede pasienter er rapportert. For informasjon, se pkt. 5.1 (Farmakologiske egenskaper) og 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler).

Bivirkninger som er spesifikke for rester fra produksjonsprosessen

Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot eggcelleprotein fra kinesisk hamster (CHO), viste 3 en statistisk signifikant økning i titer ved lineær regresjonsanalyse, 4 viste vedvarende eller forbigående topper og en pasient hadde begge deler, men ingen kliniske symptomer. Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot murint IgG, viste 10 en statistisk signifikant økning, 2 viste en vedvarende eller forbigående topp og en pasient hadde begge deler. Fire av disse pasientene rapporterte isolerte tilfeller av urtikaria, kløe, utslett og lett forhøyet eosinofiltall ved gjentatte eksponeringer for studieproduktet.

Overfølsomhet

Reaksjoner av allergisk type omfatter anafylakse og er blitt manifestert ved svimmelhet, parestesier, utslett, hetetokter, opphovning i ansiktet, urtikaria og pruritus.

Pediatrik populasjon

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatrike pasienter (PUP) og kateterrelaterte komplikasjoner ble det ikke registrert aldersspesifikke ulikheter i bivirkninger i de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: koagulasjonsfaktor VIII. ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrands faktor-komplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrands faktor) med forskjellige fysiologiske funksjoner. ADVATE inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein som er biologisk ekvivalent til faktor VIII glykoprotein funnet i humant plasma.

Octocog alfa er et glykoprotein som består av 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylmasse på 280 kD. Når det blir infundert i en pasient med hemofili, vil octocog alfa binde seg til endogent von Willebrands faktor i pasientens kretsløp. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer omdannelsen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin vil så omdanne fibrinogen til fibrin, og et blodkoagel kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig sykdom som innvirker på blodets koagulasjon på grunn av nedsatt nivå av faktor VIII-aktivitet, og resulterer i kraftige blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av tilfeldige eller kirurgiske traumer. Plasmanivået av faktor VIII økes ved substitusjonsbehandling, og det skapes dermed en midlertidig korrigering av faktor VIII-underskuddet og en korrigering av blødningstendensen.

Inhibitorutvikling

Immunogeniteten til ADVATE ble evaluert hos tidligere behandlede pasienter. Under kliniske forsøk med ADVATE hos 233 pediatriske og voksne pasienter [pediatriske pasienter (i alderen 0–16 år) og voksne pasienter (over 16 år)] med diagnose alvorlig hemofili A (faktor VIII < 1 %) og med tidligere eksponering for faktor VIII-konsentrater ≥ 150 dager for voksne og eldre barn og ≥ 50 dager for barn < 6 år, utviklet én pasient en lav titer-inhibitor (2,4 BE ved modifisert Bethesda-analyse) etter 26 eksponeringsdager for ADVATE. Oppfølgingsinhibitortester hos denne pasienten etter tilbaketrekking fra studien var negative. I alle studiene var gjennomsnittlig antall eksponeringsdager for ADVATE 97,0 eksponeringsdager per pasient (område 1 til 709) for tidligere behandlede pasienter. Total forekomst av all faktor VIII-inhibitorutvikling (lav eller høy) var 0,4 % (1 av 233).

I den fullførte ukontrollerte studie 060103 var det 16 av 45 (35,6 %) tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1 %) og minst 25 eksponeringsdager for FVIII-utviklede FVIII-inhibitorer: 7 (15,6 %) pasienter som utviklet høy titer-inhibitor og 9 (20 %) pasienter som utviklet lav titer-inhibitor, 1 av disse ble også klassifisert som en forbigående inhibitor.

Risikofaktorer knyttet til inhibitorutvikling i denne studien omfatter ikke-kaukasisk etnisitet, familiehistorie med inhibitorer og intensiv behandling med høy dose i løpet av de første 20 eksponeringsdagene. Hos de 20 pasientene som ikke hadde noen av disse risikofaktorene, var det ingen inhibitorutvikling.

Data for immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med inhibitorer er blitt innhentet. I en understudie av PUP-studie 060103 ble ITI-behandling hos 11 PUP-er dokumentert. Retrospektiv gjennomgåelse av journaler ble utført for 30 personer på ITI (studie 060703), og innhenting av registerdata pågår.

I studie 060201 ble to langsiktige behandlingsopplegg sammenlignet hos 53 tidligere behandlede pasienter: et individualisert farmakokinetisk styrt doseringsregime (innenfor et område på 20 til 80 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt med intervaller på 72 ± 6 timer, $n = 23$) sammenlignet med et standard profylaktisk doseringsregime (20 til 40 IE/kg med 48 ± 6 timers mellomrom, $n = 30$). Det farmakokinetisk styrte doseringsregimet (i henhold til en spesifikk formel) ble målrettet for å opprettholde bunnivå av faktor VIII ≥ 1 % i intervallet på 72 timer mellom doser. Dataene fra denne studien viser at de to profylaktiske doseringsregimene er sammenlignbare når det gjelder reduksjon av blødningsfrekvens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADVATE i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i ”Immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII” og ”behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel)” (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE ble utført på tidligere behandlede pasienter med alvorlig til moderat alvorlig hemofili A (baseline faktor VIII ≤ 2 %). Analysene av plasmaprøvene ble utført i et laboratorium ved hjelp av en ett-trinns koagulasjonstest.

Totalt 195 personer med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %) gav farmakokinetiske parametere som var inkludert i det farmakokinetiske analysesettet per protokoll. Kategorier av disse analysene for småbarn (1 måned til < 2 år), barn (2 til < 5 år), eldre barn (5 til < 12 år), ungdommer (12 til < 18 år) og voksne (18 år og eldre) ble brukt til å oppsummere farmakokinetiske parametre, der alder ble definert som alderen ved tidspunktet for farmakokinetisk infusjon.

Tabell 3 Sammendrag av farmakokinetiske parametre for ADVATE per aldergruppe med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %)					
Parameter (middelverdi \pm standardavvik)	Småbarn (n = 5)	Barn (n = 30)	Eldre barn (n = 18)	Ungdommer (n = 33)	Voksne (n = 109)
Total AUC (IE \cdot t/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Justert inkrementell gjenvinning ved C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halveringstid (t)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maksimum plasma-konsentrasjon etter infusjon (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gjennomsnittlig residenstid (t)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribusjons-volum ved steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg \cdot t)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Beregnet som (C_{max} - baseline for faktor VIII) dividert med dosen i IE/kg, der C_{max} er den maksimale målte verdien av faktor VIII etter infusjon.

Sikkerhet og hemostatisk effekt av ADVATE i den pediatriske populasjonen er som hos voksne pasienter. Justert gjenvinning og terminal halveringstid ($t_{1/2}$) var omtrent 20 % lavere hos yngre barn (yngre enn 6 år) enn hos voksne, noe som delvis kan skyldes det kjente høyere plasmavolumet per kg kroppsvekt hos yngre pasienter.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for ADVATE på tidligere ubehandlede pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, lokal toksisitet og gentoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol
Natriumklorid
Histidin
Trehalose
Kalsiumklorid
Trometamol
Polysorbat 80
Glutation (redusert)

Oppløsningsmiddel

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering bør preparatet av mikrobiologiske hensyn brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er imidlertid vist for 3 timer ved 25 °C.

I løpet av holdbarhetstiden kan preparatet oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkelt periode som ikke overskrider 6 måneder. Sluttdatoen for 6 måneders oppbevaring ved romtemperatur bør angis på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap igjen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Oppbevar hetteglasset med produktet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Oppbevar den forseglede blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Både hetteglasset med pulver og hetteglasset med 5 ml oppløsningsmiddel er av type I-glass lukket med propp av klorbutylgummi. Produktet leveres i én av følgende konfigurasjoner:

- ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Hver pakning inneholder et hetteglass med pulver, et hetteglass som inneholder 5 ml oppløsningsmiddel, og et hjelpemiddel for rekonstituering (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning inneholder et bruksklart BAXJECT III-system i en forseglet blisterpakning (hetteglasset med pulver og hetteglasset med 5 ml oppløsningsmiddel er ferdigmontert med systemet for rekonstituering).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ADVATE skal administreres intravenøst etter rekonstituering av produktet.

Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller misfarging.

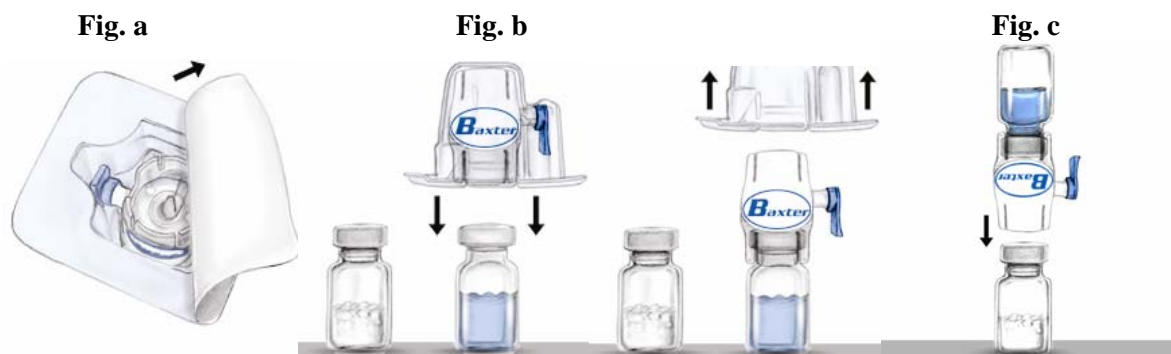
Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller har bunnfall.

- For administrasjon er det nødvendig å bruke en luer-lock-sprøyte.
- Administreres innen tre timer etter rekonstituering.
- Rekonstituert preparat må ikke oppbevares i kjøleskap.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Rekonstituering med BAXJECT II-utstyret

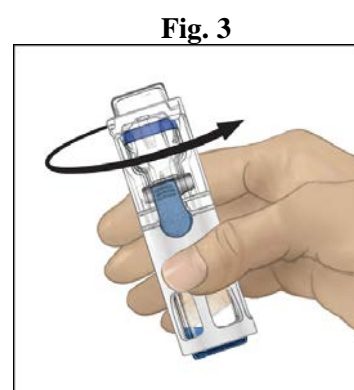
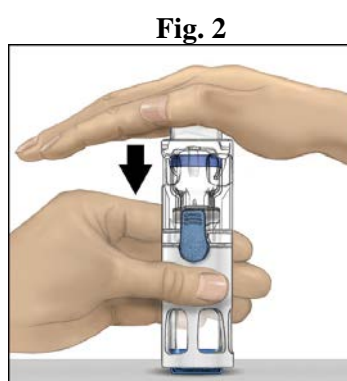
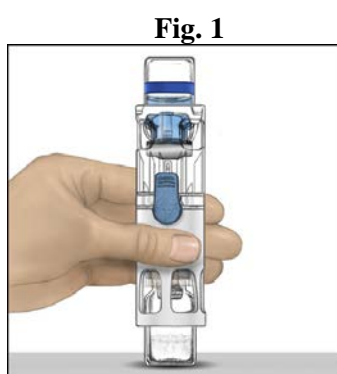
- Bruk kun vedlagte sterilt vann til injeksjonsvæsker og utstyret i pakningen til rekonstitueringen.
 - Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 - Aseptisk teknikk skal brukes.
1. Ta ADVATE hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsmiddel ut av kjøleskapet, hvis de fremdeles oppbevares i kjøleskap og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C – 25 °C).
 2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
 3. Fjern beskyttelsehettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsmiddel.
 4. Rengjør proppene med injeksjonstørkene. Plasser hetteglassene på en flat, ren overflate.
 5. Åpne pakken som inneholder BAXJECT II-utstyret ved å dra av papirlokket uten å komme i berøring med innsiden (Fig. A). Ikke ta utstyret ut av pakningen. Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 6. Snu pakningen rundt, og sett spissen av klar plast inn gjennom gummiproppen til oppløsningsmidlet. Ta tak i kanten på pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II-utstyret (Fig. B). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-utstyret.
 7. For rekonstituering skal kun det vedlagte sterile vannet til injeksjonsvæsker og det vedlagte rekonstitueringsutstyret brukes. Med BAXJECT II koblet til hetteglasset med oppløsningsmidlet, snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsmidlet kommer øverst på utstyret. Sett den hvite spissen av plast inn gjennom gummiproppen til hetteglasset med ADVATE-pulver. Vakuemet vil trekke oppløsningsmidlet inn i hetteglasset med ADVATE-pulver (Fig. c).
 8. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Rekonstituering med BAXJECT III-systemet

- Skal ikke brukes dersom lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen.

1. Hvis produktet fremdeles oppbevares i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og oppløsningsmiddel ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
3. Åpne ADVATE-pakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Plasser ADVATE på et flatt underlag med hetteglasset med fortynningsmiddel øverst (Fig. 1). Hetteglasset med fortynningsmiddel har en blå stripe. Ikke fjern den blå hetten før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold ADVATE i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og press bestemt ned på hetteglasset med fortynningsmiddel med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og fortynningsmiddelet strømmer inn i ADVATE-hetteglasset (Fig. 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
6. Bekreft at overføringen av fortynningsmiddelet er fullført. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Administrasjon

Bruk aseptisk teknikk

Legemidler til parenteral bruk skal inspiseres for partikler før administrasjon når oppløsningen og beholderen gjør dette mulig. Kun en klar og fargeløs oppløsning skal brukes.

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II / BAXJECT III. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II / BAXJECT III.

2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover.
3. Koble fra sprøyten.
4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten. Injiser intravenøst. Oppløsningen skal administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, ikke mer enn 10 ml per minutt. Pulsfrekvensen skal måles før og under administrasjon av ADVATE. Dersom det oppstår en betydelig pulsøkning, vil en reduksjon av administrasjonshastigheten eller en pause i injeksjonen vanligvis føre til at symptomene forsvinner umiddelbart (se avsnittene 4.4 og 4.8).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/002
EU/1/03/271/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 2. mars 2004
Dato for siste fornyelse: 2. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE inneholder omtrent 200 IE per ml human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa etter rekonstituering.

Potensen (Internasjonale Enheter) bestemmes ved å bruke Den europeiske farmakopés kromogene test. Den spesifikke aktiviteten for ADVATE er omtrent 4000–10000 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA)) er et rensert protein som har 2332 aminosyrer. Det er produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i eggceller fra kinesisk hamster (CHO-celler). Tilberedt uten tilsetning av noen (eksogene) human- eller dyrederiverte proteiner i cellekulturprosessen, rensingen eller i den endelige formuleringen.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til gulhvitt, lettsmuldrende pulver.

Oppløsning: Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). ADVATE er indisert for alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes under ledelse av en lege med erfaring i behandling av hemofili og med mulighet for gjenopplivning umiddelbart tilgjengelig i tilfelle anafylakse.

Dosering

Doseringen og varigheten av substitusjonsbehandlingen avhenger av hvor alvorlig faktor VIII-mangelen er, samt lokaliseringen og omfanget av blødningen og av pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter for faktor VIII angis i Internasjonale Enheter (IE), som er relatert til WHO-standarden for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma blir uttrykt enten som et prosenttall (relatert til normalt humant plasma) eller i IE (relatert til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

Én Internasjonal Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent til mengden faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Symptomatisk behandling

Beregning av den nødvendige dosen faktor VIII er basert på empiriske data som viser at 1 IE faktor VIII per kg kroppsvekt hever aktiviteten av faktor VIII i plasma med 2 IE/dl. Den nødvendige dosen blir bestemt ved hjelp av følgende formel:

$$\text{Nødvendige enheter (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\%)} \times 0,5$$

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabell 1 kan benyttes som hjelp til doseringen ved blødningsepisoder og kirurgi:

Tabell 1 Veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi		
Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
<i>Større</i>	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen og administrasjonshyppigheten skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

I løpet av behandlingen anbefales det, på passende måte, å bestemme faktor VIII-nivået i plasma som en veiledning for dosering og frekvens av gjentatte injeksjoner. Spesielt i tilfeller med større kirurgiske intervensjoner er en presis overvåking av substitusjonsbehandlingen ved hjelp av måling av aktiviteten til faktor VIII i plasma helt nødvendig. Det kan være individuelle forskjeller med hensyn til responsen på faktor VIII både ved at tilheling *in vivo* oppnås ved forskjellige nivåer og ved forskjellige halveringstider.

Profylakse

Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili A er den normale doseringen 20 til 40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt i intervaller på 2 til 3 dager.

Pediatrik populasjon

For symptomatisk behandling avviker ikke dosene hos pediatriske pasienter (0 til 18 år) fra voksne pasienter. Hos pasienter under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger i uken til profylaktisk behandling.

Administrasjonsmåte

ADVATE skal administreres intravenøst. Dersom administreringen gjøres av ikke-helsepersonell, er passende opplæring nødvendig.

Administrasjonshastigheten skal tilpasses for å sikre at det føles behagelig for pasienten, opptil et maksimum på 10 ml/minutt.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor mus- eller hamsterproteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type, inkludert anafylakse, er blitt rapportert for ADVATE. Preparatet inneholder spor av proteiner fra mus og hamster. Dersom symptomer på overfølsomhet inntreffer, skal pasientene anbefales å avbryte bruken av preparatet omgående og kontakte lege. Pasienter skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

Ved tilfelle av sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk iverksettes.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Hos pasienter som utvikler inhibitorer mot faktor VIII, kan tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter. Risikoen for utvikling av inhibitorer er korrelert til graden av eksponering for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 20 eksponeringsdagene, og til andre genetiske faktorer og miljøfaktorer. I sjeldne tilfeller kan inhibitorer utvikles etter de første 100 eksponeringsdagene.

Tilfeller av tilbakekomst av inhibitorer (lav titer) er observert etter bytte fra et faktor VIII-produkt til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som har en tidligere historie med inhibitorutvikling. Derfor anbefales det å overvåke alle pasienter nøye for dannelse av inhibitorer hver gang det byttes produkt.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av passende kliniske observasjoner og laboratorietester. Dersom den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal en test utføres for å bestemme om en faktor VIII-inhibitor er

tilstede. Hos pasienter med høye inhibitornivåer kan substitusjonsbehandling med faktor VIII være uten ønsket virkning, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av pasienter med hemofili og inhibitorer mot faktor VIII.

Kateterrelaterte komplikasjoner ved behandling

Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Hjelpestoffrelaterte hensyn

Etter rekonstituering inneholder dette legemidlet 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og batchen med legemiddelprodukt.

Pediatrik populasjon:

De nevnte advarslene og forholdsreglene gjelder for både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er utført med ADVATE.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført med faktor VIII. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili A hos kvinner er det ingen erfaring med bruk av faktor VIII under graviditet og amming. Derfor skal faktor VIII kun brukes under graviditet og amming hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og håndtere maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske studier med ADVATE omfattet 418 personer med minst én eksponering for ADVATE som rapporterte om totalt 93 bivirkninger. De bivirkningene som oppstod med høyest hyppighet, var utvikling av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer), hodepine og feber.

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, hvesing) er observert sjelden og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av antistoffer mot proteiner fra mus og/eller hamster med relaterte hypersensitivitetsreaksjoner kan observeres.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Hvis slike inhibitorer oppstår, vil tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter.

Tabellmessig oversikt over bivirkninger

Følgende tabell 2 angir frekvensen av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontan rapportering. Tabellen er i samsvar med MedDRAs organklassesytem og foretrukket termnivå.

Frekvenskategorier er definert i henhold til den følgende konvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering angis bivirkninger etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklassesystem	Bivirkning	Frekvens^a
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influenza	Mindre vanlige
	Laryngitt	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII-inhibering	Vanlige
	Lymfangitt	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
	Overfølsomhet ^c	Ikke kjent
Neurologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Mindre vanlige
	Svekket hukommelse	Mindre vanlige
	Synkope	Mindre vanlige
	Skjelving	Mindre vanlige
	Migræne	Mindre vanlige
	Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Øyebetennelse	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hematom	Mindre vanlige
	Hetetokter	Mindre vanlige
	Blekhet	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Mindre vanlige
	Smerte i øvre del av buken	Mindre vanlige
	Kvalme	Mindre vanlige
	Brekninger	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige
	Økt svetting	Mindre vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlige
	Perifert ødem	Mindre vanlige
	Brystsmerte	Mindre vanlige
	Ubehag i brystet	Mindre vanlige
	Frysninger	Mindre vanlige
	Unormal følelse	Mindre vanlige
	Hematom på punksjonssted	Mindre vanlige
	Utmattelse	Ikke kjent
	Reaksjon på injeksjonssted	Ikke kjent
Sykdomsfølelse	Ikke kjent	

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklasser	Bivirkning	Frekvens^a
Undersøkelser	Økt antall monocytter	Mindre vanlige
	Nedsatt nivå av koagulasjonsfaktor VIII ^b	Mindre vanlige
	Nedsatt hematokrit	Mindre vanlige
	Unormale laboratorieprøver	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Komplikasjon etter prosedyre	Mindre vanlige
	Blødning etter prosedyre	Mindre vanlige
	Reaksjon på prosedyrested	Mindre vanlige

- a) Beregnet på grunnlag av totalt antall pasienter som fikk ADVATE (418).
- b) Den uventede nedgangen i nivå av koagulasjonsfaktor VIII forekom hos én pasient under kontinuerlig infusjon av ADVATE etter kirurgi (postoperativt dag 10–14). Hemostase ble opprettholdt hele tiden under denne perioden, og både plasmanivå og clearance av faktor VIII gikk tilbake til passende nivå innen postoperativ dag 15. Faktor VIII-inhibitortester som ble utført etter at den kontinuerlige infusjonen var ferdig og ved endt studie, var negative.
- c) Bivirkning forklart i delen under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Inhibitorutvikling

Inhibitorutvikling hos tidligere behandlede pasienter og hos tidligere ubehandlede pasienter er rapportert. For informasjon, se pkt. 5.1 (Farmakologiske egenskaper) og 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler).

Bivirkninger som er spesifikke for rester fra produksjonsprosessen

Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot eggcelleprotein fra kinesisk hamster (CHO), viste 3 en statistisk signifikant økning i titer ved lineær regresjonsanalyse, 4 viste vedvarende eller forbigående topper og en pasient hadde begge deler, men ingen kliniske symptomer. Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot murint IgG, viste 10 en statistisk signifikant økning, 2 viste en vedvarende eller forbigående topp og en pasient hadde begge deler. Fire av disse pasientene rapporterte isolerte tilfeller av urtikaria, kløe, utslett og lett forhøyet eosinofiltall ved gjentatte eksponeringer for studieproduktet.

Overfølsomhet

Reaksjoner av allergisk type omfatter anafylakse og er blitt manifestert ved svimmelhet, parestesier, utslett, hetetokter, opphovning i ansiktet, urtikaria og pruritus.

Pediatrik populasjon

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatrike pasienter (PUP) og kateterrelaterte komplikasjoner ble det ikke registrert aldersspesifikke ulikheter i bivirkninger i de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: koagulasjonsfaktor VIII. ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrands faktor-komplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrands faktor) med forskjellige fysiologiske funksjoner. ADVATE inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein som er biologisk ekvivalent til faktor VIII glykoprotein funnet i humant plasma.

Octocog alfa er et glykoprotein som består av 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylmasse på 280 kD. Når det blir infundert i en pasient med hemofili, vil octocog alfa binde seg til endogent von Willebrands faktor i pasientens kretsløp. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer omdannelsen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin vil så omdanne fibrinogen til fibrin, og et blodkoagel kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig sykdom som innvirker på blodets koagulasjon på grunn av nedsatt nivå av faktor VIII-aktivitet, og resulterer i kraftige blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av tilfeldige eller kirurgiske traumer. Plasmanivået av faktor VIII økes ved substitusjonsbehandling, og det skapes dermed en midlertidig korrigering av faktor VIII-underskuddet og en korrigering av blødningstendensen.

Inhibitorutvikling

Immunogeniteten til ADVATE ble evaluert hos tidligere behandlede pasienter. Under kliniske forsøk med ADVATE hos 233 pediatriske og voksne pasienter [pediatriske pasienter (i alderen 0–16 år) og voksne pasienter (over 16 år)] med diagnose alvorlig hemofili A (faktor VIII < 1 %) og med tidligere eksponering for faktor VIII-konsentrater ≥ 150 dager for voksne og eldre barn og ≥ 50 dager for barn < 6 år, utviklet én pasient en lav titer-inhibitor (2,4 BE ved modifisert Bethesda-analyse) etter 26 eksponeringsdager for ADVATE. Oppfølgingsinhibitortester hos denne pasienten etter tilbaketrekking fra studien var negative. I alle studiene var gjennomsnittlig antall eksponeringsdager for ADVATE 97,0 eksponeringsdager per pasient (område 1 til 709) for tidligere behandlede pasienter. Total forekomst av all faktor VIII-inhibitorutvikling (lav eller høy) var 0,4 % (1 av 233).

I den fullførte ukontrollerte studie 060103 var det 16 av 45 (35,6 %) tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1 %) og minst 25 eksponeringsdager for FVIII-utviklede FVIII-inhibitorer: 7 (15,6 %) pasienter som utviklet høy titer-inhibitor og 9 (20 %) pasienter som utviklet lav titer-inhibitor, 1 av disse ble også klassifisert som en forbigående inhibitor.

Risikofaktorer knyttet til inhibitorutvikling i denne studien omfatter ikke-kaukasisk etnisitet, familiehistorie med inhibitorer og intensiv behandling med høy dose i løpet av de første 20 eksponeringsdagene. Hos de 20 pasientene som ikke hadde noen av disse risikofaktorene, var det ingen inhibitorutvikling.

Data for immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med inhibitorer er blitt innhentet. I en understudie av PUP-studie 060103 ble ITI-behandling hos 11 PUP-er dokumentert. Retrospektiv gjennomgåelse av journaler ble utført for 30 personer på ITI (studie 060703), og innhenting av registerdata pågår.

I studie 060201 ble to langsiktige behandlingsopplegg sammenlignet hos 53 tidligere behandlede pasienter: et individualisert farmakokinetisk styrt doseringsregime (innenfor et område på 20 til 80 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt med intervaller på 72 ± 6 timer, $n = 23$) sammenlignet med et standard profylaktisk doseringsregime (20 til 40 IE/kg med 48 ± 6 timers mellomrom, $n = 30$). Det farmakokinetisk styrt doseringsregimet (i henhold til en spesifikk formel) ble målrettet for å opprettholde bunnivå av faktor VIII ≥ 1 % i intervallet på 72 timer mellom doser. Dataene fra denne studien viser at de to profylaktiske doseringsregimene er sammenlignbare når det gjelder reduksjon av blødningfrekvens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADVATE i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i ”Immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII” og ”behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel)” (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE ble utført på tidligere behandlede pasienter med alvorlig til moderat alvorlig hemofili A (baseline faktor VIII ≤ 2 %). Analysene av plasmaprøvene ble utført i et laboratorium ved hjelp av en ett-trinns koagulasjonstest.

Totalt 195 personer med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %) gav farmakokinetiske parametere som var inkludert i det farmakokinetiske analysesettet per protokoll. Kategorier av disse analysene for småbarn (1 måned til < 2 år), barn (2 til < 5 år), eldre barn (5 til < 12 år), ungdommer (12 til < 18 år) og voksne (18 år og eldre) ble brukt til å oppsummere farmakokinetiske parametre, der alder ble definert som alderen ved tidspunktet for farmakokinetisk infusjon.

Tabell 3 Sammendrag av farmakokinetiske parametre for ADVATE per aldergruppe med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %)					
Parameter (middelverdi \pm standardavvik)	Småbarn (n = 5)	Barn (n = 30)	Eldre barn (n = 18)	Ungdommer (n = 33)	Voksne (n = 109)
Total AUC (IE \cdot t/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Justert inkrementell gjenvinning ved C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halveringstid (t)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maksimum plasma-konsentrasjon etter infusjon (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gjennomsnittlig residenstid (t)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribusjons-volum ved steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg \cdot t)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Beregnet som (C_{max} - baseline for faktor VIII) dividert med dosen i IE/kg, der C_{max} er den maksimale målte verdien av faktor VIII etter infusjon.

Sikkerhet og hemostatisk effekt av ADVATE i den pediatriske populasjonen er som hos voksne pasienter. Justert gjenvinning og terminal halveringstid (t_{1/2}) var omtrent 20 % lavere hos yngre barn (yngre enn 6 år) enn hos voksne, noe som delvis kan skyldes det kjente høyere plasmavolumet per kg kroppsvekt hos yngre pasienter.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for ADVATE på tidligere ubehandlede pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, lokal toksisitet og gentoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol
Natriumklorid
Histidin
Trehalose
Kalsiumklorid
Trometamol
Polysorbat 80
Glutation (redusert)

Oppløsningsmiddel

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering bør preparatet av mikrobiologiske hensyn brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er imidlertid vist for 3 timer ved 25 °C.

I løpet av holdbarhetstiden kan preparatet oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkelt periode som ikke overskrider 6 måneder. Sluttdatoen for 6 måneders oppbevaring ved romtemperatur bør angis på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap igjen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Oppbevar hetteglasset med produktet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Oppbevar den forseglede blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Både hetteglasset med pulver og hetteglasset med 5 ml oppløsningsmiddel er av type I-glass lukket med propp av klorbutylgummi. Produktet leveres i én av følgende konfigurasjoner:

- ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Hver pakning inneholder et hetteglass med pulver, et hetteglass som inneholder 5 ml oppløsningsmiddel, og et hjelpemiddel for rekonstituering (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning inneholder et bruksklart BAXJECT III-system i en forseglet blisterpakning (hetteglasset med pulver og hetteglasset med 5 ml oppløsningsmiddel er ferdigmontert med systemet for rekonstituering).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ADVATE skal administreres intravenøst etter rekonstituering av produktet.

Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller misfarging.

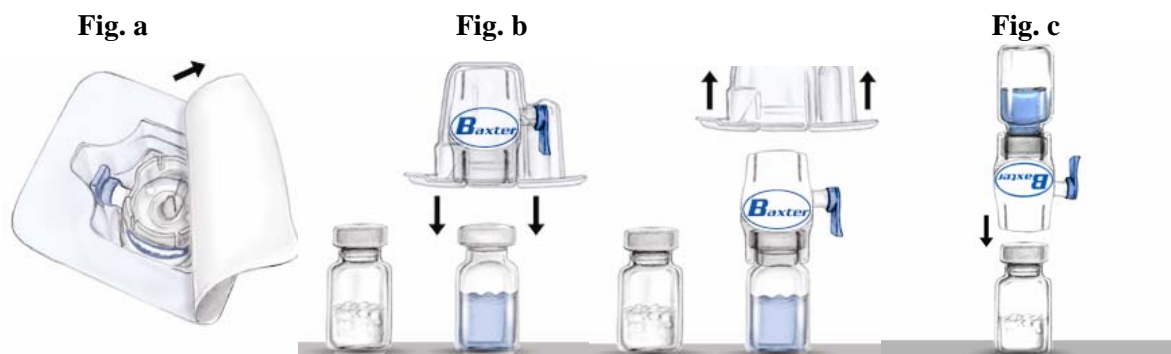
Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller har bunnfall.

- For administrasjon er det nødvendig å bruke en luer-lock-sprøyte.
- Administreres innen tre timer etter rekonstituering.
- Rekonstituert preparat må ikke oppbevares i kjøleskap.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Rekonstituering med BAXJECT II-utstyret

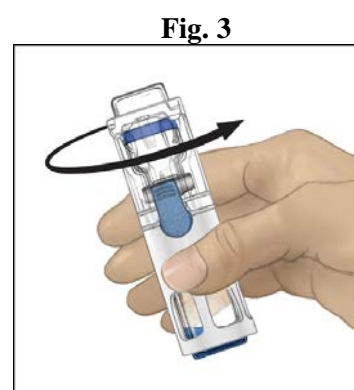
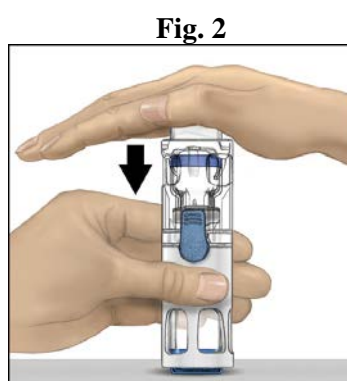
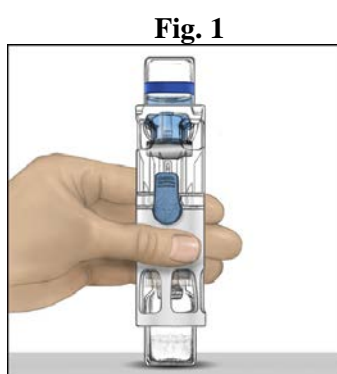
- Bruk kun vedlagte sterilt vann til injeksjonsvæsker og utstyret i pakningen til rekonstitueringen.
 - Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 - Aseptisk teknikk skal brukes.
1. Ta ADVATE hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsmiddel ut av kjøleskapet, hvis de fremdeles oppbevares i kjøleskap og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C – 25 °C).
 2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
 3. Fjern beskyttelsehettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsmiddel.
 4. Rengjør proppene med injeksjonstørkene. Plasser hetteglassene på en flat, ren overflate.
 5. Åpne pakken som inneholder BAXJECT II-utstyret ved å dra av papirlokket uten å komme i berøring med innsiden (Fig. A). Ikke ta utstyret ut av pakningen. Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 6. Snu pakningen rundt, og sett spissen av klar plast inn gjennom gummiproppen til oppløsningsmidlet. Ta tak i kanten på pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II-utstyret (Fig. B). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-utstyret.
 7. For rekonstituering skal kun det vedlagte sterile vannet til injeksjonsvæsker og det vedlagte rekonstitueringsutstyret brukes. Med BAXJECT II koblet til hetteglasset med oppløsningsmidlet, snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsmidlet kommer øverst på utstyret. Sett den hvite spissen av plast inn gjennom gummiproppen til hetteglasset med ADVATE-pulver. Vakuemet vil trekke oppløsningsmidlet inn i hetteglasset med ADVATE-pulver (Fig. c).
 8. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Rekonstituering med BAXJECT III-systemet

- Skal ikke brukes dersom lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen.

1. Hvis produktet fremdeles oppbevares i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og oppløsningsmiddel ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
3. Åpne ADVATE-pakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Plasser ADVATE på et flatt underlag med hetteglasset med fortynningsmiddel øverst (Fig. 1). Hetteglasset med fortynningsmiddel har en blå stripe. Ikke fjern den blå hetten før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold ADVATE i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og press bestemt ned på hetteglasset med fortynningsmiddel med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og fortynningsmiddelet strømmer inn i ADVATE-hetteglasset (Fig. 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
6. Bekreft at overføringen av fortynningsmiddelet er fullført. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Administrasjon

Bruk aseptisk teknikk

Legemidler til parenteral bruk skal inspiseres for partikler før administrasjon når oppløsningen og beholderen gjør dette mulig. Kun en klar og fargeløs oppløsning skal brukes.

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II / BAXJECT III. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II / BAXJECT III.

2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover.
3. Koble fra sprøyten.
4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten. Injisér intravenøst. Oppløsningen skal administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, ikke mer enn 10 ml per minutt. Pulsfrekvensen skal måles før og under administrasjon av ADVATE. Dersom det oppstår en betydelig pulsøkning, vil en reduksjon av administrasjonshastigheten eller en pause i injeksjonen vanligvis føre til at symptomene forsvinner umiddelbart (se avsnittene 4.4 og 4.8).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/003
EU/1/03/271/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 2. mars 2004
Dato for siste fornyelse: 2. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1500 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE inneholder omtrent 300 IE per ml human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa etter rekonstituering.

Potensen (Internasjonale Enheter) bestemmes ved å bruke Den europeiske farmakopés kromogene test. Den spesifikke aktiviteten for ADVATE er omtrent 4000–10000 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA)) er et rensert protein som har 2332 aminosyrer. Det er produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i eggceller fra kinesisk hamster (CHO-celler). Tilberedt uten tilsetning av noen (eksogene) human- eller dyrederiverte proteiner i cellekulturprosessen, rensingen eller i den endelige formuleringen.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til gulhvitt, lettsmuldrende pulver.

Oppløsning: Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). ADVATE er indisert for alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes under ledelse av en lege med erfaring i behandling av hemofili og med mulighet for gjenopplivning umiddelbart tilgjengelig i tilfelle anafylakse.

Dosering

Doseringen og varigheten av substitusjonsbehandlingen avhenger av hvor alvorlig faktor VIII-mangelen er, samt lokaliseringen og omfanget av blødningen og av pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter for faktor VIII angis i Internasjonale Enheter (IE), som er relatert til WHO-standarden for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma blir uttrykt enten som et prosenttall (relatert til normalt humant plasma) eller i IE (relatert til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

Én Internasjonal Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent til mengden faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Symptomatisk behandling

Beregning av den nødvendige dosen faktor VIII er basert på empiriske data som viser at 1 IE faktor VIII per kg kroppsvekt hever aktiviteten av faktor VIII i plasma med 2 IE/dl. Den nødvendige dosen blir bestemt ved hjelp av følgende formel:

$$\text{Nødvendige enheter (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\%)} \times 0,5$$

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabell 1 kan benyttes som hjelp til doseringen ved blødningsepisoder og kirurgi:

Tabell 1 Veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi		
Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
<i>Større</i>	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen og administrasjonshyppigheten skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

I løpet av behandlingen anbefales det, på passende måte, å bestemme faktor VIII-nivået i plasma som en veiledning for dosering og frekvens av gjentatte injeksjoner. Spesielt i tilfeller med større kirurgiske intervensjoner er en presis overvåking av substitusjonsbehandlingen ved hjelp av måling av aktiviteten til faktor VIII i plasma helt nødvendig. Det kan være individuelle forskjeller med hensyn til responsen på faktor VIII både ved at tilheling *in vivo* oppnås ved forskjellige nivåer og ved forskjellige halveringstider.

Profylakse

Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili A er den normale doseringen 20 til 40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt i intervaller på 2 til 3 dager.

Pediatrik populasjon

For symptomatisk behandling avviker ikke dosene hos pediatriske pasienter (0 til 18 år) fra voksne pasienter. Hos pasienter under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger i uken til profylaktisk behandling.

Administrasjonsmåte

ADVATE skal administreres intravenøst. Dersom administreringen gjøres av ikke-helsepersonell, er passende opplæring nødvendig.

Administrasjonshastigheten skal tilpasses for å sikre at det føles behagelig for pasienten, opptil et maksimum på 10 ml/minutt.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor mus- eller hamsterproteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type, inkludert anafylakse, er blitt rapportert for ADVATE. Preparatet inneholder spor av proteiner fra mus og hamster. Dersom symptomer på overfølsomhet inntreffer, skal pasientene anbefales å avbryte bruken av preparatet omgående og kontakte lege. Pasienter skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

Ved tilfelle av sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk iverksettes.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Hos pasienter som utvikler inhibitorer mot faktor VIII, kan tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter. Risikoen for utvikling av inhibitorer er korrelert til graden av eksponering for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 20 eksponeringsdagene, og til andre genetiske faktorer og miljøfaktorer. I sjeldne tilfeller kan inhibitorer utvikles etter de første 100 eksponeringsdagene.

Tilfeller av tilbakekomst av inhibitorer (lav titer) er observert etter bytte fra et faktor VIII-produkt til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som har en tidligere historie med inhibitorutvikling. Derfor anbefales det å overvåke alle pasienter nøye for dannelsen av inhibitorer hver gang det byttes produkt.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av passende kliniske observasjoner og laboratorietester. Dersom den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal en test utføres for å bestemme om en faktor VIII-inhibitor er

tilstede. Hos pasienter med høye inhibitornivåer kan substitusjonsbehandling med faktor VIII være uten ønsket virkning, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av pasienter med hemofili og inhibitorer mot faktor VIII.

Kateterrelaterte komplikasjoner ved behandling

Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Hjelpestoffrelaterte hensyn

Etter rekonstituering inneholder dette legemidlet 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og batchen med legemiddelprodukt.

Pediatrik populasjon:

De nevnte advarslene og forholdsreglene gjelder for både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er utført med ADVATE.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført med faktor VIII. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili A hos kvinner er det ingen erfaring med bruk av faktor VIII under graviditet og amming. Derfor skal faktor VIII kun brukes under graviditet og amming hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og håndtere maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske studier med ADVATE omfattet 418 personer med minst én eksponering for ADVATE som rapporterte om totalt 93 bivirkninger. De bivirkningene som oppstod med høyest hyppighet, var utvikling av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer), hodepine og feber.

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, hvesing) er observert sjelden og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av antistoffer mot proteiner fra mus og/eller hamster med relaterte hypersensitivitetsreaksjoner kan observeres.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Hvis slike inhibitorer oppstår, vil tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter.

Tabellmessig oversikt over bivirkninger

Følgende tabell 2 angir frekvensen av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontan rapportering. Tabellen er i samsvar med MedDRAs organklassesytem og foretrukket termnivå.

Frekvenskategorier er definert i henhold til den følgende konvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering angis bivirkninger etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklassesystem	Bivirkning	Frekvens^a
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influenza	Mindre vanlige
	Laryngitt	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII-inhibering	Vanlige
	Lymfangitt	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
	Overfølsomhet ^c	Ikke kjent
Neurologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Mindre vanlige
	Svekket hukommelse	Mindre vanlige
	Synkope	Mindre vanlige
	Skjelving	Mindre vanlige
	Migrene	Mindre vanlige
	Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Øyebetennelse	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hematom	Mindre vanlige
	Hetetokter	Mindre vanlige
	Blekkhet	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Mindre vanlige
	Smerte i øvre del av buken	Mindre vanlige
	Kvalme	Mindre vanlige
	Brekninger	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige
	Økt svetting	Mindre vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlige
	Perifert ødem	Mindre vanlige
	Brystsmerte	Mindre vanlige
	Ubehag i brystet	Mindre vanlige
	Frysninger	Mindre vanlige
	Unormal følelse	Mindre vanlige
	Hematom på punksjonssted	Mindre vanlige
	Utmattelse	Ikke kjent
	Reaksjon på injeksjonssted	Ikke kjent
Sykdomsfølelse	Ikke kjent	

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklasser	Bivirkning	Frekvens^a
Undersøkelser	Økt antall monocytter	Mindre vanlige
	Nedsatt nivå av koagulasjonsfaktor VIII ^b	Mindre vanlige
	Nedsatt hematokrit	Mindre vanlige
	Unormale laboratorieprøver	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Komplikasjon etter prosedyre	Mindre vanlige
	Blødning etter prosedyre	Mindre vanlige
	Reaksjon på prosedyrested	Mindre vanlige

- a) Beregnet på grunnlag av totalt antall pasienter som fikk ADVATE (418).
- b) Den uventede nedgangen i nivå av koagulasjonsfaktor VIII forekom hos én pasient under kontinuerlig infusjon av ADVATE etter kirurgi (postoperativt dag 10–14). Hemostase ble opprettholdt hele tiden under denne perioden, og både plasmanivå og clearance av faktor VIII gikk tilbake til passende nivå innen postoperativ dag 15. Faktor VIII-inhibitortester som ble utført etter at den kontinuerlige infusjonen var ferdig og ved endt studie, var negative.
- c) Bivirkning forklart i delen under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Inhibitorutvikling

Inhibitorutvikling hos tidligere behandlede pasienter og hos tidligere ubehandlede pasienter er rapportert. For informasjon, se pkt. 5.1 (Farmakologiske egenskaper) og 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler).

Bivirkninger som er spesifikke for rester fra produksjonsprosessen

Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot eggcelleprotein fra kinesisk hamster (CHO), viste 3 en statistisk signifikant økning i titer ved lineær regresjonsanalyse, 4 viste vedvarende eller forbigående topper og en pasient hadde begge deler, men ingen kliniske symptomer. Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot murint IgG, viste 10 en statistisk signifikant økning, 2 viste en vedvarende eller forbigående topp og en pasient hadde begge deler. Fire av disse pasientene rapporterte isolerte tilfeller av urtikaria, kløe, utslett og lett forhøyet eosinofiltall ved gjentatte eksponeringer for studieproduktet.

Overfølsomhet

Reaksjoner av allergisk type omfatter anafylakse og er blitt manifestert ved svimmelhet, parestesier, utslett, hetetokter, opphovning i ansiktet, urtikaria og pruritus.

Pediatrik populasjon

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatrik pasienter (PUP) og kateterrelaterte komplikasjoner ble det ikke registrert aldersspesifikke ulikheter i bivirkninger i de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: koagulasjonsfaktor VIII. ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrands faktor-komplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrands faktor) med forskjellige fysiologiske funksjoner. ADVATE inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein som er biologisk ekvivalent til faktor VIII glykoprotein funnet i humant plasma.

Octocog alfa er et glykoprotein som består av 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylmasse på 280 kD. Når det blir infundert i en pasient med hemofili, vil octocog alfa binde seg til endogent von Willebrands faktor i pasientens kretsløp. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer omdannelsen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin vil så omdanne fibrinogen til fibrin, og et blodkoagel kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig sykdom som innvirker på blodets koagulasjon på grunn av nedsatt nivå av faktor VIII-aktivitet, og resulterer i kraftige blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av tilfeldige eller kirurgiske traumer. Plasmanivået av faktor VIII økes ved substitusjonsbehandling, og det skapes dermed en midlertidig korrigering av faktor VIII-underskuddet og en korrigering av blødningstendensen.

Inhibitorutvikling

Immunogeniteten til ADVATE ble evaluert hos tidligere behandlede pasienter. Under kliniske forsøk med ADVATE hos 233 pediatriske og voksne pasienter [pediatriske pasienter (i alderen 0–16 år) og voksne pasienter (over 16 år)] med diagnose alvorlig hemofili A (faktor VIII < 1 %) og med tidligere eksponering for faktor VIII-konsentrater ≥ 150 dager for voksne og eldre barn og ≥ 50 dager for barn < 6 år, utviklet én pasient en lav titer-inhibitor (2,4 BE ved modifisert Bethesda-analyse) etter 26 eksponeringsdager for ADVATE. Oppfølgingsinhibitortester hos denne pasienten etter tilbaketrekking fra studien var negative. I alle studiene var gjennomsnittlig antall eksponeringsdager for ADVATE 97,0 eksponeringsdager per pasient (område 1 til 709) for tidligere behandlede pasienter. Total forekomst av all faktor VIII-inhibitorutvikling (lav eller høy) var 0,4 % (1 av 233).

I den fullførte ukontrollerte studie 060103 var det 16 av 45 (35,6 %) tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1 %) og minst 25 eksponeringsdager for FVIII-utviklede FVIII-inhibitorer: 7 (15,6 %) pasienter som utviklet høy titer-inhibitor og 9 (20 %) pasienter som utviklet lav titer-inhibitor, 1 av disse ble også klassifisert som en forbigående inhibitor.

Risikofaktorer knyttet til inhibitorutvikling i denne studien omfatter ikke-kaukasisk etnisitet, familiehistorie med inhibitorer og intensiv behandling med høy dose i løpet av de første 20 eksponeringsdagene. Hos de 20 pasientene som ikke hadde noen av disse risikofaktorene, var det ingen inhibitorutvikling.

Data for immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med inhibitorer er blitt innhentet. I en understudie av PUP-studie 060103 ble ITI-behandling hos 11 PUP-er dokumentert. Retrospektiv gjennomgåelse av journaler ble utført for 30 personer på ITI (studie 060703), og innhenting av registerdata pågår.

I studie 060201 ble to langsiktige behandlingsopplegg sammenlignet hos 53 tidligere behandlede pasienter: et individualisert farmakokinetisk styrt doseringsregime (innenfor et område på 20 til 80 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt med intervaller på 72 ± 6 timer, $n = 23$) sammenlignet med et standard profylaktisk doseringsregime (20 til 40 IE/kg med 48 ± 6 timers mellomrom, $n = 30$). Det farmakokinetisk styrte doseringsregimet (i henhold til en spesifikk formel) ble målrettet for å opprettholde bunnivå av faktor VIII ≥ 1 % i intervallet på 72 timer mellom doser. Dataene fra denne studien viser at de to profylaktiske doseringsregimene er sammenlignbare når det gjelder reduksjon av blødningfrekvens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADVATE i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i ”Immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII” og ”behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel)” (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE ble utført på tidligere behandlede pasienter med alvorlig til moderat alvorlig hemofili A (baseline faktor VIII ≤ 2 %). Analysene av plasmaprøvene ble utført i et laboratorium ved hjelp av en ett-trinns koagulasjonstest.

Totalt 195 personer med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %) gav farmakokinetiske parametere som var inkludert i det farmakokinetiske analysesettet per protokoll. Kategorier av disse analysene for småbarn (1 måned til < 2 år), barn (2 til < 5 år), eldre barn (5 til < 12 år), ungdommer (12 til < 18 år) og voksne (18 år og eldre) ble brukt til å oppsummere farmakokinetiske parametre, der alder ble definert som alderen ved tidspunktet for farmakokinetisk infusjon.

Tabell 3 Sammendrag av farmakokinetiske parametre for ADVATE per aldergruppe med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %)					
Parameter (middelverdi \pm standardavvik)	Småbarn (n = 5)	Barn (n = 30)	Eldre barn (n = 18)	Ungdommer (n = 33)	Voksne (n = 109)
Total AUC (IE \cdot t/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Justert inkrementell gjenvinning ved C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halveringstid (t)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maksimum plasma-konsentrasjon etter infusjon (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gjennomsnittlig residenstid (t)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribusjons-volum ved steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg \cdot t)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Beregnet som (C_{max} - baseline for faktor VIII) dividert med dosen i IE/kg, der C_{max} er den maksimale målte verdien av faktor VIII etter infusjon.

Sikkerhet og hemostatisk effekt av ADVATE i den pediatriske populasjonen er som hos voksne pasienter. Justert gjenvinning og terminal halveringstid ($t_{1/2}$) var omtrent 20 % lavere hos yngre barn (yngre enn 6 år) enn hos voksne, noe som delvis kan skyldes det kjente høyere plasmavolumet per kg kroppsvekt hos yngre pasienter.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for ADVATE på tidligere ubehandlede pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, lokal toksisitet og gentoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol
Natriumklorid
Histidin
Trehalose
Kalsiumklorid
Trometamol
Polysorbat 80
Glutation (redusert)

Oppløsningsmiddel

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering bør preparatet av mikrobiologiske hensyn brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er imidlertid vist for 3 timer ved 25 °C.

I løpet av holdbarhetstiden kan preparatet oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkelt periode som ikke overskrider 6 måneder. Sluttdatoen for 6 måneders oppbevaring ved romtemperatur bør angis på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap igjen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Oppbevar hetteglasset med produktet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Oppbevar den forseglede blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Både hetteglasset med pulver og hetteglasset med 5 ml oppløsningsmiddel er av type I-glass lukket med propp av klorbutylgummi. Produktet leveres i én av følgende konfigurasjoner:

- ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Hver pakning inneholder et hetteglass med pulver, et hetteglass som inneholder 5 ml oppløsningsmiddel, og et hjelpemiddel for rekonstituering (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning inneholder et bruksklart BAXJECT III-system i en forseglet blisterpakning (hetteglasset med pulver og hetteglasset med 5 ml oppløsningsmiddel er ferdigmontert med systemet for rekonstituering).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ADVATE skal administreres intravenøst etter rekonstituering av produktet.

Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller misfarging.

Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller har bunnfall.

- For administrasjon er det nødvendig å bruke en luer-lock-sprøyte.
- Administreres innen tre timer etter rekonstituering.
- Rekonstituert preparat må ikke oppbevares i kjøleskap.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Rekonstituering med BAXJECT II-utstyret

- Bruk kun vedlagte sterilt vann til injeksjonsvæsker og utstyret i pakningen til rekonstitueringen.
 - Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 - Aseptisk teknikk skal brukes.
1. Ta ADVATE hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsmiddel ut av kjøleskapet, hvis de fremdeles oppbevares i kjøleskap og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C – 25 °C).
 2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
 3. Fjern beskyttelsehettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsmiddel.
 4. Rengjør proppene med injeksjonstørkene. Plasser hetteglassene på en flat, ren overflate.
 5. Åpne pakken som inneholder BAXJECT II-utstyret ved å dra av papirlokket uten å komme i berøring med innsiden (Fig. A). Ikke ta utstyret ut av pakningen. Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 6. Snu pakningen rundt, og sett spissen av klar plast inn gjennom gummiproppen til oppløsningsmidlet. Ta tak i kanten på pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II-utstyret (Fig. B). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-utstyret.
 7. For rekonstituering skal kun det vedlagte sterile vannet til injeksjonsvæsker og det vedlagte rekonstitueringsutstyret brukes. Med BAXJECT II koblet til hetteglasset med oppløsningsmidlet, snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsmidlet kommer øverst på utstyret. Sett den hvite spissen av plast inn gjennom gummiproppen til hetteglasset med ADVATE-pulver. Vakuemet vil trekke oppløsningsmidlet inn i hetteglasset med ADVATE-pulver (Fig. c).
 8. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Fig. a

Fig. b

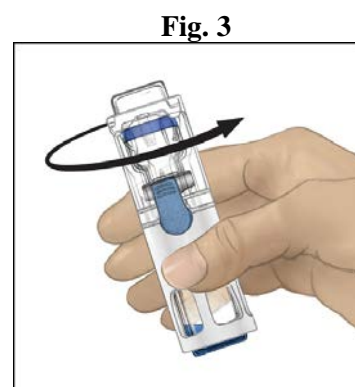
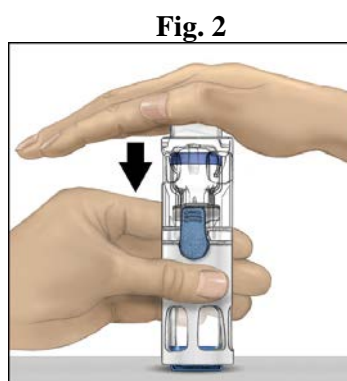
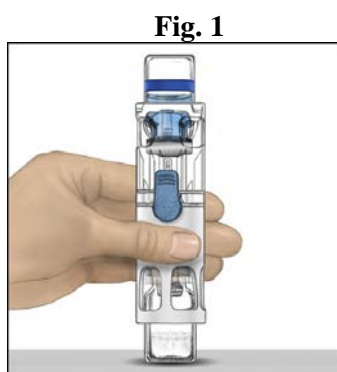
Fig. c



Rekonstituering med BAXJECT III-systemet

- Skal ikke brukes dersom lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen.

1. Hvis produktet fremdeles oppbevares i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og oppløsningsmiddel ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
3. Åpne ADVATE-pakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Plasser ADVATE på et flatt underlag med hetteglasset med fortynningsmiddel øverst (Fig. 1). Hetteglasset med fortynningsmiddel har en blå stripe. Ikke fjern den blå hetten før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold ADVATE i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og press bestemt ned på hetteglasset med fortynningsmiddel med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og fortynningsmiddelet strømmer inn i ADVATE-hetteglasset (Fig. 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
6. Bekreft at overføringen av fortynningsmiddelet er fullført. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Administrasjon

Bruk aseptisk teknikk

Legemidler til parenteral bruk skal inspiseres for partikler før administrasjon når oppløsningen og beholderen gjør dette mulig. Kun en klar og fargeløs oppløsning skal brukes.

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II / BAXJECT III. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover.

3. Koble fra sprøyten.
4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten. Injiser intravenøst. Oppløsningen skal administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, ikke mer enn 10 ml per minutt. Pulsfrekvensen skal måles før og under administrasjon av ADVATE. Dersom det oppstår en betydelig pulsøkning, vil en reduksjon av administrasjonshastigheten eller en pause i injeksjonen vanligvis føre til at symptomene forsvinner umiddelbart (se avsnittene 4.4 og 4.8).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/004
EU/1/03/271/014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 2. mars 2004
Dato for siste fornyelse: 2. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder nominelt 2000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE inneholder omtrent 400 IE per ml human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa etter rekonstituering.

Potensen (Internasjonale Enheter) bestemmes ved å bruke Den europeiske farmakopés kromogene test. Den spesifikke aktiviteten for ADVATE er omtrent 4000–10000 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA)) er et rensert protein som har 2332 aminosyrer. Det er produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i eggceller fra kinesisk hamster (CHO-celler). Tilberedt uten tilsetning av noen (eksogene) human- eller dyrederiverte proteiner i cellekulturprosessen, rensingen eller i den endelige formuleringen.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til gulhvitt, lettsmuldrende pulver.

Oppløsning: Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). ADVATE er indisert for alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes under ledelse av en lege med erfaring i behandling av hemofili og med mulighet for gjenopplivning umiddelbart tilgjengelig i tilfelle anafylakse.

Dosering

Doseringen og varigheten av substitusjonsbehandlingen avhenger av hvor alvorlig faktor VIII-mangelen er, samt lokaliseringen og omfanget av blødningen og av pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter for faktor VIII angis i Internasjonale Enheter (IE), som er relatert til WHO-standarden for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma blir uttrykt enten som et prosenttall (relatert til normalt humant plasma) eller i IE (relatert til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

Én Internasjonal Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent til mengden faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Symptomatisk behandling

Beregning av den nødvendige dosen faktor VIII er basert på empiriske data som viser at 1 IE faktor VIII per kg kroppsvekt hever aktiviteten av faktor VIII i plasma med 2 IE/dl. Den nødvendige dosen blir bestemt ved hjelp av følgende formel:

$$\text{Nødvendige enheter (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\%)} \times 0,5$$

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabell 1 kan benyttes som hjelp til doseringen ved blødningsepisoder og kirurgi:

Tabell 1 Veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi		
Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
<i>Større</i>	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen og administrasjonshyppigheten skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

I løpet av behandlingen anbefales det, på passende måte, å bestemme faktor VIII-nivået i plasma som en veiledning for dosering og frekvens av gjentatte injeksjoner. Spesielt i tilfeller med større kirurgiske intervensjoner er en presis overvåking av substitusjonsbehandlingen ved hjelp av måling av aktiviteten til faktor VIII i plasma helt nødvendig. Det kan være individuelle forskjeller med hensyn til responsen på faktor VIII både ved at tilheling *in vivo* oppnås ved forskjellige nivåer og ved forskjellige halveringstider.

Profylakse

Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili A er den normale doseringen 20 til 40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt i intervaller på 2 til 3 dager.

Pediatrik populasjon

For symptomatisk behandling avviker ikke dosene hos pediatriske pasienter (0 til 18 år) fra voksne pasienter. Hos pasienter under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger i uken til profylaktisk behandling.

Administrasjonsmåte

ADVATE skal administreres intravenøst. Dersom administreringen gjøres av ikke-helsepersonell, er passende opplæring nødvendig.

Administrasjonshastigheten skal tilpasses for å sikre at det føles behagelig for pasienten, opptil et maksimum på 10 ml/minutt.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor mus- eller hamsterproteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type, inkludert anafylakse, er blitt rapportert for ADVATE. Preparatet inneholder spor av proteiner fra mus og hamster. Dersom symptomer på overfølsomhet inntreffer, skal pasientene anbefales å avbryte bruken av preparatet omgående og kontakte lege. Pasienter skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

Ved tilfelle av sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk iverksettes.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Hos pasienter som utvikler inhibitorer mot faktor VIII, kan tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter. Risikoen for utvikling av inhibitorer er korrelert til graden av eksponering for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 20 eksponeringsdagene, og til andre genetiske faktorer og miljøfaktorer. I sjeldne tilfeller kan inhibitorer utvikles etter de første 100 eksponeringsdagene.

Tilfeller av tilbakekomst av inhibitorer (lav titer) er observert etter bytte fra et faktor VIII-produkt til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som har en tidligere historie med inhibitorutvikling. Derfor anbefales det å overvåke alle pasienter nøye for dannelsen av inhibitorer hver gang det byttes produkt.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av passende kliniske observasjoner og laboratorietester. Dersom den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal en test utføres for å bestemme om en faktor VIII-inhibitor er

tilstede. Hos pasienter med høye inhibitornivåer kan substitusjonsbehandling med faktor VIII være uten ønsket virkning, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av pasienter med hemofili og inhibitorer mot faktor VIII.

Kateterrelaterte komplikasjoner ved behandling

Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Hjelpestoffrelaterte hensyn

Etter rekonstituering inneholder dette legemidlet 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og batchen med legemiddelprodukt.

Pediatrik populasjon:

De nevnte advarslene og forholdsreglene gjelder for både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er utført med ADVATE.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført med faktor VIII. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili A hos kvinner er det ingen erfaring med bruk av faktor VIII under graviditet og amming. Derfor skal faktor VIII kun brukes under graviditet og amming hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og håndtere maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske studier med ADVATE omfattet 418 personer med minst én eksponering for ADVATE som rapporterte om totalt 93 bivirkninger. De bivirkningene som oppstod med høyest hyppighet, var utvikling av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer), hodepine og feber.

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, hvesing) er observert sjelden og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av antistoffer mot proteiner fra mus og/eller hamster med relaterte hypersensitivitetsreaksjoner kan observeres.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Hvis slike inhibitorer oppstår, vil tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter.

Tabellmessig oversikt over bivirkninger

Følgende tabell 2 angir frekvensen av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontan rapportering. Tabellen er i samsvar med MedDRAs organklassesytem og foretrukket termnivå.

Frekvenskategorier er definert i henhold til den følgende konvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering angis bivirkninger etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklassesystem	Bivirkning	Frekvens^a
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influenza	Mindre vanlige
	Laryngitt	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII-inhibering	Vanlige
	Lymfangitt	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
	Overfølsomhet ^c	Ikke kjent
Neurologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Mindre vanlige
	Svekket hukommelse	Mindre vanlige
	Synkope	Mindre vanlige
	Skjelving	Mindre vanlige
	Migrene	Mindre vanlige
	Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Øyebetennelse	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hematom	Mindre vanlige
	Hetetokter	Mindre vanlige
	Blekhhet	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Mindre vanlige
	Smerte i øvre del av buken	Mindre vanlige
	Kvalme	Mindre vanlige
	Brekninger	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige
	Økt svetting	Mindre vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlige
	Perifert ødem	Mindre vanlige
	Brystsmerte	Mindre vanlige
	Ubehag i brystet	Mindre vanlige
	Frysninger	Mindre vanlige
	Unormal følelse	Mindre vanlige
	Hematom på punksjonssted	Mindre vanlige
	Utmattelse	Ikke kjent
	Reaksjon på injeksjonssted	Ikke kjent
Sykdomsfølelse	Ikke kjent	

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklasser	Bivirkning	Frekvens^a
Undersøkelser	Økt antall monocytter	Mindre vanlige
	Nedsatt nivå av koagulasjonsfaktor VIII ^b	Mindre vanlige
	Nedsatt hematokrit	Mindre vanlige
	Unormale laboratorieprøver	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Komplikasjon etter prosedyre	Mindre vanlige
	Blødning etter prosedyre	Mindre vanlige
	Reaksjon på prosedyrested	Mindre vanlige

- a) Beregnet på grunnlag av totalt antall pasienter som fikk ADVATE (418).
- b) Den uventede nedgangen i nivå av koagulasjonsfaktor VIII forekom hos én pasient under kontinuerlig infusjon av ADVATE etter kirurgi (postoperativt dag 10–14). Hemostase ble opprettholdt hele tiden under denne perioden, og både plasmanivå og clearance av faktor VIII gikk tilbake til passende nivå innen postoperativ dag 15. Faktor VIII-inhibitortester som ble utført etter at den kontinuerlige infusjonen var ferdig og ved endt studie, var negative.
- c) Bivirkning forklart i delen under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Inhibitorutvikling

Inhibitorutvikling hos tidligere behandlede pasienter og hos tidligere ubehandlede pasienter er rapportert. For informasjon, se pkt. 5.1 (Farmakologiske egenskaper) og 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler).

Bivirkninger som er spesifikke for rester fra produksjonsprosessen

Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot eggcelleprotein fra kinesisk hamster (CHO), viste 3 en statistisk signifikant økning i titer ved lineær regresjonsanalyse, 4 viste vedvarende eller forbigående topper og en pasient hadde begge deler, men ingen kliniske symptomer. Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot murint IgG, viste 10 en statistisk signifikant økning, 2 viste en vedvarende eller forbigående topp og en pasient hadde begge deler. Fire av disse pasientene rapporterte isolerte tilfeller av urtikaria, kløe, utslett og lett forhøyet eosinofiltall ved gjentatte eksponeringer for studieproduktet.

Overfølsomhet

Reaksjoner av allergisk type omfatter anafylakse og er blitt manifestert ved svimmelhet, parestesier, utslett, hetetokter, opphovning i ansiktet, urtikaria og pruritus.

Pediatrik populasjon

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatrike pasienter (PUP) og kateterrelaterte komplikasjoner ble det ikke registrert aldersspesifikke ulikheter i bivirkninger i de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: koagulasjonsfaktor VIII. ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrands faktor-komplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrands faktor) med forskjellige fysiologiske funksjoner. ADVATE inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein som er biologisk ekvivalent til faktor VIII glykoprotein funnet i humant plasma.

Octocog alfa er et glykoprotein som består av 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylmasse på 280 kD. Når det blir infundert i en pasient med hemofili, vil octocog alfa binde seg til endogent von Willebrands faktor i pasientens kretsløp. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer omdannelsen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin vil så omdanne fibrinogen til fibrin, og et blodkoagel kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig sykdom som innvirker på blodets koagulasjon på grunn av nedsatt nivå av faktor VIII-aktivitet, og resulterer i kraftige blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av tilfeldige eller kirurgiske traumer. Plasmanivået av faktor VIII økes ved substitusjonsbehandling, og det skapes dermed en midlertidig korrigering av faktor VIII-underskuddet og en korrigering av blødningstendensen.

Inhibitorutvikling

Immunogeniteten til ADVATE ble evaluert hos tidligere behandlede pasienter. Under kliniske forsøk med ADVATE hos 233 pediatriske og voksne pasienter [pediatriske pasienter (i alderen 0–16 år) og voksne pasienter (over 16 år)] med diagnose alvorlig hemofili A (faktor VIII < 1 %) og med tidligere eksponering for faktor VIII-konsentrater ≥ 150 dager for voksne og eldre barn og ≥ 50 dager for barn < 6 år, utviklet én pasient en lav titer-inhibitor (2,4 BE ved modifisert Bethesda-analyse) etter 26 eksponeringsdager for ADVATE. Oppfølgingsinhibitortester hos denne pasienten etter tilbaketrekking fra studien var negative. I alle studiene var gjennomsnittlig antall eksponeringsdager for ADVATE 97,0 eksponeringsdager per pasient (område 1 til 709) for tidligere behandlede pasienter. Total forekomst av all faktor VIII-inhibitorutvikling (lav eller høy) var 0,4 % (1 av 233).

I den fullførte ukontrollerte studie 060103 var det 16 av 45 (35,6 %) tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1 %) og minst 25 eksponeringsdager for FVIII-utviklede FVIII-inhibitorer: 7 (15,6 %) pasienter som utviklet høy titer-inhibitor og 9 (20 %) pasienter som utviklet lav titer-inhibitor, 1 av disse ble også klassifisert som en forbigående inhibitor.

Risikofaktorer knyttet til inhibitorutvikling i denne studien omfatter ikke-kaukasisk etnisitet, familiehistorie med inhibitorer og intensiv behandling med høy dose i løpet av de første 20 eksponeringsdagene. Hos de 20 pasientene som ikke hadde noen av disse risikofaktorene, var det ingen inhibitorutvikling.

Data for immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med inhibitorer er blitt innhentet. I en understudie av PUP-studie 060103 ble ITI-behandling hos 11 PUP-er dokumentert. Retrospektiv gjennomgåelse av journaler ble utført for 30 personer på ITI (studie 060703), og innhenting av registerdata pågår.

I studie 060201 ble to langsiktige behandlingsopplegg sammenlignet hos 53 tidligere behandlede pasienter: et individualisert farmakokinetisk styrt doseringsregime (innenfor et område på 20 til 80 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt med intervaller på 72 ± 6 timer, $n = 23$) sammenlignet med et standard profylaktisk doseringsregime (20 til 40 IE/kg med 48 ± 6 timers mellomrom, $n = 30$). Det farmakokinetisk styrte doseringsregimet (i henhold til en spesifikk formel) ble målrettet for å opprettholde bunnivå av faktor VIII ≥ 1 % i intervallet på 72 timer mellom doser. Dataene fra denne studien viser at de to profylaktiske doseringsregimene er sammenlignbare når det gjelder reduksjon av blødningfrekvens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADVATE i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i ”Immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII” og ”behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel)” (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE ble utført på tidligere behandlede pasienter med alvorlig til moderat alvorlig hemofili A (baseline faktor VIII ≤ 2 %). Analysene av plasmaprøvene ble utført i et laboratorium ved hjelp av en ett-trinns koagulasjonstest.

Totalt 195 personer med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %) gav farmakokinetiske parametere som var inkludert i det farmakokinetiske analysesettet per protokoll. Kategorier av disse analysene for småbarn (1 måned til < 2 år), barn (2 til < 5 år), eldre barn (5 til < 12 år), ungdommer (12 til < 18 år) og voksne (18 år og eldre) ble brukt til å oppsummere farmakokinetiske parametre, der alder ble definert som alderen ved tidspunktet for farmakokinetisk infusjon.

Tabell 3 Sammendrag av farmakokinetiske parametre for ADVATE per aldergruppe med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %)					
Parameter (middelverdi \pm standardavvik)	Småbarn (n = 5)	Barn (n = 30)	Eldre barn (n = 18)	Ungdommer (n = 33)	Voksne (n = 109)
Total AUC (IE \cdot t/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Justert inkrementell gjenvinning ved C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halveringstid (t)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maksimum plasma-konsentrasjon etter infusjon (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gjennomsnittlig residenstid (t)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribusjons-volum ved steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg \cdot t)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Beregnet som (C_{max} - baseline for faktor VIII) dividert med dosen i IE/kg, der C_{max} er den maksimale målte verdien av faktor VIII etter infusjon.

Sikkerhet og hemostatisk effekt av ADVATE i den pediatriske populasjonen er som hos voksne pasienter. Justert gjenvinning og terminal halveringstid ($t_{1/2}$) var omtrent 20 % lavere hos yngre barn (yngre enn 6 år) enn hos voksne, noe som delvis kan skyldes det kjente høyere plasmavolumet per kg kroppsvekt hos yngre pasienter.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for ADVATE på tidligere ubehandlede pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, lokal toksisitet og gentoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol
Natriumklorid
Histidin
Trehalose
Kalsiumklorid
Trometamol
Polysorbat 80
Glutation (redusert)

Oppløsningsmiddel

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering bør preparatet av mikrobiologiske hensyn brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er imidlertid vist for 3 timer ved 25 °C.

I løpet av holdbarhetstiden kan preparatet oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkelt periode som ikke overskrider 6 måneder. Sluttdatoen for 6 måneders oppbevaring ved romtemperatur bør angis på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap igjen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Oppbevar hetteglasset med produktet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Oppbevar den forseglede blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Både hetteglasset med pulver og hetteglasset med 5 ml oppløsningsmiddel er av type I-glass lukket med propp av klorbutylgummi. Produktet leveres i én av følgende konfigurasjoner:

- ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Hver pakning inneholder et hetteglass med pulver, et hetteglass som inneholder 5 ml oppløsningsmiddel, og et hjelpemiddel for rekonstituering (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning inneholder et bruksklart BAXJECT III-system i en forseglet blisterpakning (hetteglasset med pulver og hetteglasset med 5 ml oppløsningsmiddel er ferdigmontert med systemet for rekonstituering).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ADVATE skal administreres intravenøst etter rekonstituering av produktet.

Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller misfarging.

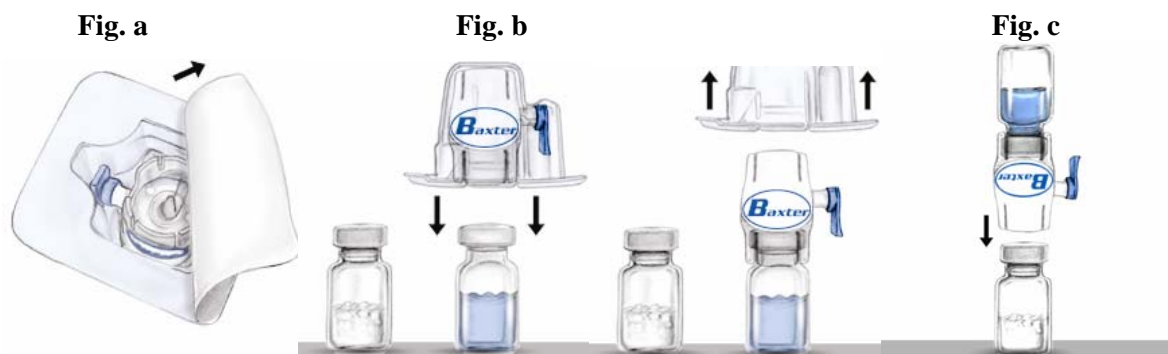
Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller har bunnfall.

- For administrasjon er det nødvendig å bruke en luer-lock-sprøyte.
- Administreres innen tre timer etter rekonstituering.
- Rekonstituert preparat må ikke oppbevares i kjøleskap.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Rekonstituering med BAXJECT II-utstyret

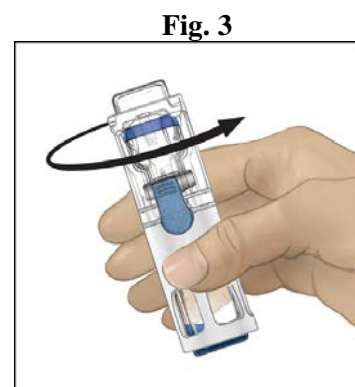
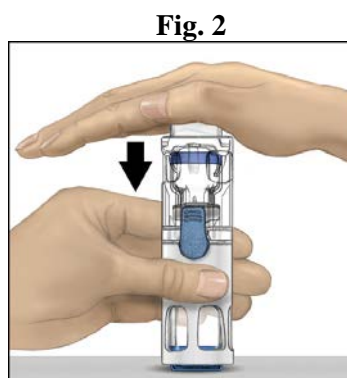
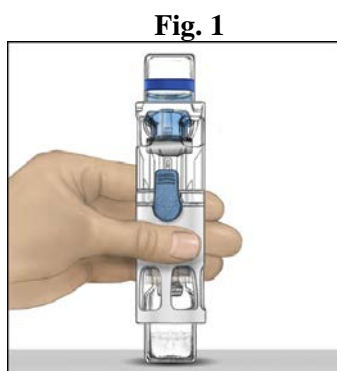
- Bruk kun vedlagte sterilt vann til injeksjonsvæsker og utstyret i pakningen til rekonstitueringen.
 - Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 - Aseptisk teknikk skal brukes.
1. Ta ADVATE hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsmiddel ut av kjøleskapet, hvis de fremdeles oppbevares i kjøleskap og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C – 25 °C).
 2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
 3. Fjern beskyttelsehettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsmiddel.
 4. Rengjør proppene med injeksjonstørkene. Plasser hetteglassene på en flat, ren overflate.
 5. Åpne pakken som inneholder BAXJECT II-utstyret ved å dra av papirlokket uten å komme i berøring med innsiden (Fig. A). Ikke ta utstyret ut av pakningen. Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 6. Snu pakningen rundt, og sett spissen av klar plast inn gjennom gummiproppen til oppløsningsmidlet. Ta tak i kanten på pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II-utstyret (Fig. B). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-utstyret.
 7. For rekonstituering skal kun det vedlagte sterile vannet til injeksjonsvæsker og det vedlagte rekonstrueringsutstyret brukes. Med BAXJECT II koblet til hetteglasset med oppløsningsmidlet, snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsmidlet kommer øverst på utstyret. Sett den hvite spissen av plast inn gjennom gummiproppen til hetteglasset med ADVATE-pulver. Vakuemet vil trekke oppløsningsmidlet inn i hetteglasset med ADVATE-pulver (Fig. c).
 8. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Rekonstituering med BAXJECT III-systemet

- Skal ikke brukes dersom lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen.

1. Hvis produktet fremdeles oppbevares i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og oppløsningsmiddel ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
3. Åpne ADVATE-pakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Plasser ADVATE på et flatt underlag med hetteglasset med fortynningsmiddel øverst (Fig. 1). Hetteglasset med fortynningsmiddel har en blå stripe. Ikke fjern den blå hetten før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold ADVATE i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og press bestemt ned på hetteglasset med fortynningsmiddel med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og fortynningsmiddelet strømmer inn i ADVATE-hetteglasset (Fig. 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
6. Bekreft at overføringen av fortynningsmiddelet er fullført. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Administrasjon

Bruk aseptisk teknikk

Legemidler til parenteral bruk skal inspiseres for partikler før administrasjon når oppløsningen og beholderen gjør dette mulig. Kun en klar og fargeløs oppløsning skal brukes.

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II / BAXJECT III. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II / BAXJECT III.

2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover.
3. Koble fra sprøyten.
4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten. Injisér intravenøst. Oppløsningen skal administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, ikke mer enn 10 ml per minutt. Pulsfrekvensen skal måles før og under administrasjon av ADVATE. Dersom det oppstår en betydelig pulsøkning, vil en reduksjon av administrasjonshastigheten eller en pause i injeksjonen vanligvis føre til at symptomene forsvinner umiddelbart (se avsnittene 4.4 og 4.8).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/005
EU/1/03/271/015

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 2. mars 2004
Dato for siste fornyelse: 2. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder nominelt 3000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE inneholder omtrent 600 IE per ml human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa etter rekonstituering.

Potensen (Internasjonale Enheter) bestemmes ved å bruke Den europeiske farmakopés kromogene test. Den spesifikke aktiviteten for ADVATE er omtrent 4000–10000 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA)) er et rensert protein som har 2332 aminosyrer. Det er produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i eggceller fra kinesisk hamster (CHO-celler). Tilberedt uten tilsetning av noen (eksogene) human- eller dyrederiverte proteiner i cellekulturprosessen, rensingen eller i den endelige formuleringen.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til gulhvitt, lettsmuldrende pulver.

Oppløsning: Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). ADVATE er indisert for alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes under ledelse av en lege med erfaring i behandling av hemofili og med mulighet for gjenopplivning umiddelbart tilgjengelig i tilfelle anafylakse.

Dosering

Doseringen og varigheten av substitusjonsbehandlingen avhenger av hvor alvorlig faktor VIII-mangelen er, samt lokaliseringen og omfanget av blødningen og av pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter for faktor VIII angis i Internasjonale Enheter (IE), som er relatert til WHO-standarden for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma blir uttrykt enten som et prosenttall (relatert til normalt humant plasma) eller i IE (relatert til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

Én Internasjonal Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent til mengden faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Symptomatisk behandling

Beregning av den nødvendige dosen faktor VIII er basert på empiriske data som viser at 1 IE faktor VIII per kg kroppsvekt hever aktiviteten av faktor VIII i plasma med 2 IE/dl. Den nødvendige dosen blir bestemt ved hjelp av følgende formel:

$$\text{Nødvendige enheter (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\%)} \times 0,5$$

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabell 1 kan benyttes som hjelp til doseringen ved blødningsepisoder og kirurgi:

Tabell 1 Veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi		
Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
<i>Større</i>	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen og administrasjonshyppigheten skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

I løpet av behandlingen anbefales det, på passende måte, å bestemme faktor VIII-nivået i plasma som en veiledning for dosering og frekvens av gjentatte injeksjoner. Spesielt i tilfeller med større kirurgiske intervensjoner er en presis overvåking av substitusjonsbehandlingen ved hjelp av måling av aktiviteten til faktor VIII i plasma helt nødvendig. Det kan være individuelle forskjeller med hensyn til responsen på faktor VIII både ved at tilheling *in vivo* oppnås ved forskjellige nivåer og ved forskjellige halveringstider.

Profylakse

Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili A er den normale doseringen 20 til 40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt i intervaller på 2 til 3 dager.

Pediatrik populasjon

For symptomatisk behandling avviker ikke dosene hos pediatriske pasienter (0 til 18 år) fra voksne pasienter. Hos pasienter under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger i uken til profylaktisk behandling.

Administrasjonsmåte

ADVATE skal administreres intravenøst. Dersom administreringen gjøres av ikke-helsepersonell, er passende opplæring nødvendig.

Administrasjonshastigheten skal tilpasses for å sikre at det føles behagelig for pasienten, opptil et maksimum på 10 ml/minutt.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor mus- eller hamsterproteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type, inkludert anafylakse, er blitt rapportert for ADVATE. Preparatet inneholder spor av proteiner fra mus og hamster. Dersom symptomer på overfølsomhet inntreffer, skal pasientene anbefales å avbryte bruken av preparatet omgående og kontakte lege. Pasienter skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

Ved tilfelle av sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk iverksettes.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Hos pasienter som utvikler inhibitorer mot faktor VIII, kan tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter. Risikoen for utvikling av inhibitorer er korrelert til graden av eksponering for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 20 eksponeringsdagene, og til andre genetiske faktorer og miljøfaktorer. I sjeldne tilfeller kan inhibitorer utvikles etter de første 100 eksponeringsdagene.

Tilfeller av tilbakekomst av inhibitorer (lav titer) er observert etter bytte fra et faktor VIII-produkt til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som har en tidligere historie med inhibitorutvikling. Derfor anbefales det å overvåke alle pasienter nøye for dannelsen av inhibitorer hver gang det byttes produkt.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av passende kliniske observasjoner og laboratorietester. Dersom den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal en test utføres for å bestemme om en faktor VIII-inhibitor er

tilstede. Hos pasienter med høye inhibitornivåer kan substitusjonsbehandling med faktor VIII være uten ønsket virkning, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av pasienter med hemofili og inhibitorer mot faktor VIII.

Kateterrelaterte komplikasjoner ved behandling

Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Hjelpestoffrelaterte hensyn

Etter rekonstituering inneholder dette legemidlet 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og batchen med legemiddelprodukt.

Pediatrik populasjon:

De nevnte advarslene og forholdsreglene gjelder for både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er utført med ADVATE.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført med faktor VIII. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili A hos kvinner er det ingen erfaring med bruk av faktor VIII under graviditet og amming. Derfor skal faktor VIII kun brukes under graviditet og amming hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og håndtere maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske studier med ADVATE omfattet 418 personer med minst én eksponering for ADVATE som rapporterte om totalt 93 bivirkninger. De bivirkningene som oppstod med høyest hyppighet, var utvikling av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer), hodepine og feber.

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, hvesing) er observert sjelden og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av antistoffer mot proteiner fra mus og/eller hamster med relaterte hypersensitivitetsreaksjoner kan observeres.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Hvis slike inhibitorer oppstår, vil tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter.

Tabellmessig oversikt over bivirkninger

Følgende tabell 2 angir frekvensen av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontan rapportering. Tabellen er i samsvar med MedDRAs organklassesytem og foretrukket termnivå.

Frekvenskategorier er definert i henhold til den følgende konvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering angis bivirkninger etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklasser	Bivirkning	Frekvens^a
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influenza	Mindre vanlige
	Laryngitt	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII-inhibering	Vanlige
	Lymfangitt	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
	Overfølsomhet ^c	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Mindre vanlige
	Svekket hukommelse	Mindre vanlige
	Synkope	Mindre vanlige
	Skjelving	Mindre vanlige
	Migrene	Mindre vanlige
	Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Øyebetennelse	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hematom	Mindre vanlige
	Hetetokter	Mindre vanlige
	Blekkhet	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Mindre vanlige
	Smerte i øvre del av buken	Mindre vanlige
	Kvalme	Mindre vanlige
	Brekninger	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige
	Økt svetting	Mindre vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlige
	Perifert ødem	Mindre vanlige
	Brystsmerte	Mindre vanlige
	Ubehag i brystet	Mindre vanlige
	Frysninger	Mindre vanlige
	Unormal følelse	Mindre vanlige
	Hematom på punksjonssted	Mindre vanlige
	Utmattelse	Ikke kjent
	Reaksjon på injeksjonssted	Ikke kjent
Sykdomsfølelse	Ikke kjent	

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklasser	Bivirkning	Frekvens^a
Undersøkelser	Økt antall monocytter	Mindre vanlige
	Nedsatt nivå av koagulasjonsfaktor VIII ^b	Mindre vanlige
	Nedsatt hematokrit	Mindre vanlige
	Unormale laboratorieprøver	Mindre vanlige
	Komplikasjon etter prosedyre	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Blødning etter prosedyre	Mindre vanlige
	Reaksjon på prosedyrested	Mindre vanlige

- a) Beregnet på grunnlag av totalt antall pasienter som fikk ADVATE (418).
- b) Den uventede nedgangen i nivå av koagulasjonsfaktor VIII forekom hos én pasient under kontinuerlig infusjon av ADVATE etter kirurgi (postoperativt dag 10–14). Hemostase ble opprettholdt hele tiden under denne perioden, og både plasmanivå og clearance av faktor VIII gikk tilbake til passende nivå innen postoperativ dag 15. Faktor VIII-inhibitortester som ble utført etter at den kontinuerlige infusjonen var ferdig og ved endt studie, var negative.
- c) Bivirkning forklart i delen under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Inhibitorutvikling

Inhibitorutvikling hos tidligere behandlede pasienter og hos tidligere ubehandlede pasienter er rapportert. For informasjon, se pkt. 5.1 (Farmakologiske egenskaper) og 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler).

Bivirkninger som er spesifikke for rester fra produksjonsprosessen

Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot eggcelleprotein fra kinesisk hamster (CHO), viste 3 en statistisk signifikant økning i titer ved lineær regresjonsanalyse, 4 viste vedvarende eller forbigående topper og en pasient hadde begge deler, men ingen kliniske symptomer. Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot murint IgG, viste 10 en statistisk signifikant økning, 2 viste en vedvarende eller forbigående topp og en pasient hadde begge deler. Fire av disse pasientene rapporterte isolerte tilfeller av urtikaria, kløe, utslett og lett forhøyet eosinofiltall ved gjentatte eksponeringer for studieproduktet.

Overfølsomhet

Reaksjoner av allergisk type omfatter anafylakse og er blitt manifestert ved svimmelhet, parestesier, utslett, hetetokter, opphovning i ansiktet, urtikaria og pruritus.

Pediatrik populasjon

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatriske pasienter (PUP) og kateterrelaterte komplikasjoner ble det ikke registrert aldersspesifikke ulikheter i bivirkninger i de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: koagulasjonsfaktor VIII. ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrands faktor-komplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrands faktor) med forskjellige fysiologiske funksjoner. ADVATE inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein som er biologisk ekvivalent til faktor VIII glykoprotein funnet i humant plasma.

Octocog alfa er et glykoprotein som består av 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylmasse på 280 kD. Når det blir infundert i en pasient med hemofili, vil octocog alfa binde seg til endogent von Willebrands faktor i pasientens kretsløp. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer omdannelsen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin vil så omdanne fibrinogen til fibrin, og et blodkoagel kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig sykdom som innvirker på blodets koagulasjon på grunn av nedsatt nivå av faktor VIII-aktivitet, og resulterer i kraftige blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av tilfeldige eller kirurgiske traumer. Plasmanivået av faktor VIII økes ved substitusjonsbehandling, og det skapes dermed en midlertidig korrigering av faktor VIII-underskuddet og en korrigering av blødningstendensen.

Inhibitorutvikling

Immunogeniteten til ADVATE ble evaluert hos tidligere behandlede pasienter. Under kliniske forsøk med ADVATE hos 233 pediatriske og voksne pasienter [pediatriske pasienter (i alderen 0–16 år) og voksne pasienter (over 16 år)] med diagnose alvorlig hemofili A (faktor VIII < 1 %) og med tidligere eksponering for faktor VIII-konsentrater ≥ 150 dager for voksne og eldre barn og ≥ 50 dager for barn < 6 år, utviklet én pasient en lav titer-inhibitor (2,4 BE ved modifisert Bethesda-analyse) etter 26 eksponeringsdager for ADVATE. Oppfølgingsinhibitortester hos denne pasienten etter tilbaketrekking fra studien var negative. I alle studiene var gjennomsnittlig antall eksponeringsdager for ADVATE 97,0 eksponeringsdager per pasient (område 1 til 709) for tidligere behandlede pasienter. Total forekomst av all faktor VIII-inhibitorutvikling (lav eller høy) var 0,4 % (1 av 233).

I den fullførte ukontrollerte studie 060103 var det 16 av 45 (35,6 %) tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1 %) og minst 25 eksponeringsdager for FVIII-utviklede FVIII-inhibitorer: 7 (15,6 %) pasienter som utviklet høy titer-inhibitor og 9 (20 %) pasienter som utviklet lav titer-inhibitor, 1 av disse ble også klassifisert som en forbigående inhibitor.

Risikofaktorer knyttet til inhibitorutvikling i denne studien omfatter ikke-kaukasisk etnisitet, familiehistorie med inhibitorer og intensiv behandling med høy dose i løpet av de første 20 eksponeringsdagene. Hos de 20 pasientene som ikke hadde noen av disse risikofaktorene, var det ingen inhibitorutvikling.

Data for immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med inhibitorer er blitt innhentet. I en understudie av PUP-studie 060103 ble ITI-behandling hos 11 PUP-er dokumentert. Retrospektiv gjennomgåelse av journaler ble utført for 30 personer på ITI (studie 060703), og innhenting av registerdata pågår.

I studie 060201 ble to langsiktige behandlingsopplegg sammenlignet hos 53 tidligere behandlede pasienter: et individualisert farmakokinetisk styrt doseringsregime (innenfor et område på 20 til 80 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt med intervaller på 72 ± 6 timer, $n = 23$) sammenlignet med et standard profylaktisk doseringsregime (20 til 40 IE/kg med 48 ± 6 timers mellomrom, $n = 30$). Det farmakokinetisk styrt doseringsregimet (i henhold til en spesifikk formel) ble målrettet for å opprettholde bunnivå av faktor VIII ≥ 1 % i intervallet på 72 timer mellom doser. Dataene fra denne studien viser at de to profylaktiske doseringsregimene er sammenlignbare når det gjelder reduksjon av blødningfrekvens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADVATE i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i ”Immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII” og ”behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel)” (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE ble utført på tidligere behandlede pasienter med alvorlig til moderat alvorlig hemofili A (baseline faktor VIII ≤ 2 %). Analysene av plasmaprøvene ble utført i et laboratorium ved hjelp av en ett-trinns koagulasjonstest.

Totalt 195 personer med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %) gav farmakokinetiske parametere som var inkludert i det farmakokinetiske analysesettet per protokoll. Kategorier av disse analysene for småbarn (1 måned til < 2 år), barn (2 til < 5 år), eldre barn (5 til < 12 år), ungdommer (12 til < 18 år) og voksne (18 år og eldre) ble brukt til å oppsummere farmakokinetiske parametre, der alder ble definert som alderen ved tidspunktet for farmakokinetisk infusjon.

Tabell 3 Sammendrag av farmakokinetiske parametre for ADVATE per aldergruppe med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %)					
Parameter (middelverdi \pm standardavvik)	Småbarn (n = 5)	Barn (n = 30)	Eldre barn (n = 18)	Ungdommer (n = 33)	Voksne (n = 109)
Total AUC (IE \cdot t/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Justert inkrementell gjenvinning ved C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halveringstid (t)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maksimum plasma-konsentrasjon etter infusjon (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gjennomsnittlig residenstid (t)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribusjons-volum ved steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg \cdot t)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Beregnet som (C_{max} - baseline for faktor VIII) dividert med dosen i IE/kg, der C_{max} er den maksimale målte verdien av faktor VIII etter infusjon.

Sikkerhet og hemostatisk effekt av ADVATE i den pediatriske populasjonen er som hos voksne pasienter. Justert gjenvinning og terminal halveringstid ($t_{1/2}$) var omtrent 20 % lavere hos yngre barn (yngre enn 6 år) enn hos voksne, noe som delvis kan skyldes det kjente høyere plasmavolumet per kg kroppsvekt hos yngre pasienter.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for ADVATE på tidligere ubehandlede pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, lokal toksisitet og gentoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol

Natriumklorid

Histidin

Trehalose

Kalsiumklorid

Trometamol

Polysorbat 80

Glutation (redusert)

Oppløsningsmiddel

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering bør preparatet av mikrobiologiske hensyn brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er imidlertid vist for 3 timer ved 25 °C.

I løpet av holdbarhetstiden kan preparatet oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkelt periode som ikke overskrider 6 måneder. Sluttdatoen for 6 måneders oppbevaring ved romtemperatur bør angis på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap igjen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Oppbevar hetteglasset med produktet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Oppbevar den forseglede blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Både hetteglasset med pulver og hetteglasset med 5 ml oppløsningsmiddel er av type I-glass lukket med propp av klorbutylgummi. Produktet leveres i én av følgende konfigurasjoner:

- ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Hver pakning inneholder et hetteglass med pulver, et hetteglass som inneholder 5 ml oppløsningsmiddel, og et hjelpemiddel for rekonstituering (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning inneholder et bruksklart BAXJECT III-system i en forseglet blisterpakning (hetteglasset med pulver og hetteglasset med 5 ml oppløsningsmiddel er ferdigmontert med systemet for rekonstituering).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ADVATE skal administreres intravenøst etter rekonstituering av produktet.

Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller misfarging.

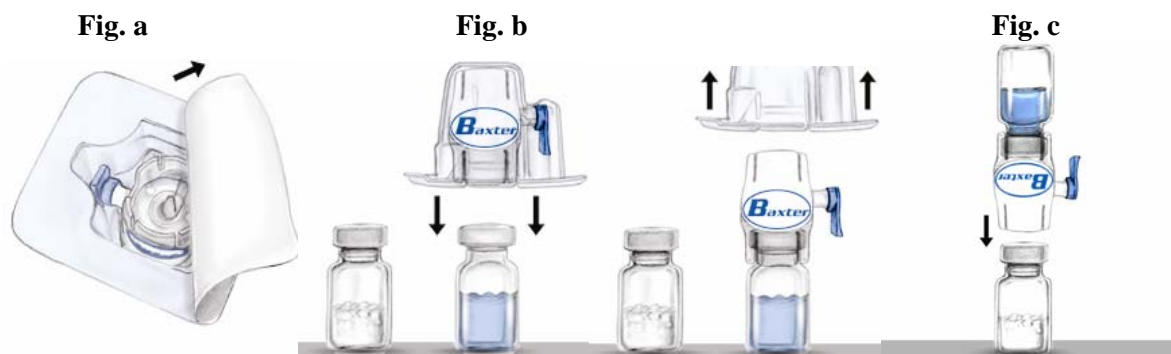
Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller har bunnfall.

- For administrasjon er det nødvendig å bruke en luer-lock-sprøyte.
- Administreres innen tre timer etter rekonstituering.
- Rekonstituert preparat må ikke oppbevares i kjøleskap.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Rekonstituering med BAXJECT II-utstyret

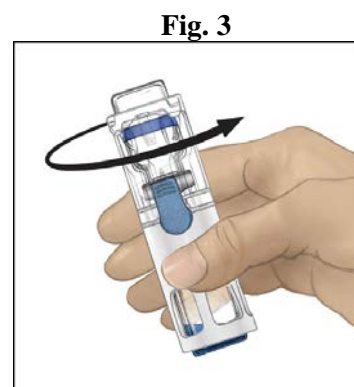
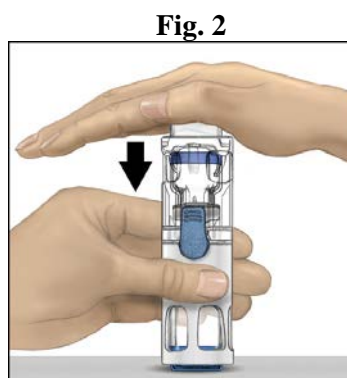
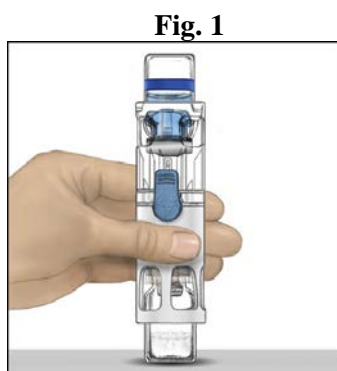
- Bruk kun vedlagte sterilt vann til injeksjonsvæsker og utstyret i pakningen til rekonstitueringen.
 - Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 - Aseptisk teknikk skal brukes.
1. Ta ADVATE hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsmiddel ut av kjøleskapet, hvis de fremdeles oppbevares i kjøleskap og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C – 25 °C).
 2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
 3. Fjern beskyttelsehettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsmiddel.
 4. Rengjør proppene med injeksjonstørkene. Plasser hetteglassene på en flat, ren overflate.
 5. Åpne pakken som inneholder BAXJECT II-utstyret ved å dra av papirlokket uten å komme i berøring med innsiden (Fig. A). Ikke ta utstyret ut av pakningen. Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 6. Snu pakningen rundt, og sett spissen av klar plast inn gjennom gummiproppen til oppløsningsmidlet. Ta tak i kanten på pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II-utstyret (Fig. B). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-utstyret.
 7. For rekonstituering skal kun det vedlagte sterile vannet til injeksjonsvæsker og det vedlagte rekonstitueringsutstyret brukes. Med BAXJECT II koblet til hetteglasset med oppløsningsmidlet, snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsmidlet kommer øverst på utstyret. Sett den hvite spissen av plast inn gjennom gummiproppen til hetteglasset med ADVATE-pulver. Vakuemet vil trekke oppløsningsmidlet inn i hetteglasset med ADVATE-pulver (Fig. c).
 8. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Rekonstituering med BAXJECT III-systemet

- Skal ikke brukes dersom lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen.

1. Hvis produktet fremdeles oppbevares i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og oppløsningsmiddel ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
3. Åpne ADVATE-pakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Plasser ADVATE på et flatt underlag med hetteglasset med fortynningsmiddel øverst (Fig. 1). Hetteglasset med fortynningsmiddel har en blå stripe. Ikke fjern den blå hetten før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold ADVATE i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og press bestemt ned på hetteglasset med fortynningsmiddel med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og fortynningsmiddelet strømmer inn i ADVATE-hetteglasset (Fig. 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
6. Bekreft at overføringen av fortynningsmiddelet er fullført. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Administrasjon

Bruk aseptisk teknikk

Legemidler til parenteral bruk skal inspiseres for partikler før administrasjon når oppløsningen og beholderen gjør dette mulig. Kun en klar og fargeløs oppløsning skal brukes.

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II / BAXJECT III. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II / BAXJECT III.

2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover.
3. Koble fra sprøyten.
4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten. Injisér intravenøst. Oppløsningen skal administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, ikke mer enn 10 ml per minutt. Pulsfrekvensen skal måles før og under administrasjon av ADVATE. Dersom det oppstår en betydelig pulsøkning, vil en reduksjon av administrasjonshastigheten eller en pause i injeksjonen vanligvis føre til at symptomene forsvinner umiddelbart (se avsnittene 4.4 og 4.8).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/006
EU/1/03/271/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 2. mars 2004
Dato for siste fornyelse: 2. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder nominelt 250 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE inneholder omtrent 125 IE per ml human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa etter rekonstituering.

Potensen (Internasjonale Enheter) bestemmes ved å bruke Den europeiske farmakopés kromogene test. Den spesifikke aktiviteten for ADVATE er omtrent 4000–10000 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA)) er et rensert protein som har 2332 aminosyrer. Det er produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i eggceller fra kinesisk hamster (CHO-celler). Tilberedt uten tilsetning av noen (eksogene) human- eller dyrederiverte proteiner i cellekulturprosessen, rensingen eller i den endelige formuleringen.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til gulhvitt, lettsmuldrende pulver.

Oppløsning: Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). ADVATE er indisert for alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes under ledelse av en lege med erfaring i behandling av hemofili og med mulighet for gjenopplivning umiddelbart tilgjengelig i tilfelle anafylakse.

Dosering

Doseringen og varigheten av substitusjonsbehandlingen avhenger av hvor alvorlig faktor VIII-mangelen er, samt lokaliseringen og omfanget av blødningen og av pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter for faktor VIII angis i Internasjonale Enheter (IE), som er relatert til WHO-standarden for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma blir uttrykt enten som et prosenttall (relatert til normalt humant plasma) eller i IE (relatert til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

Én Internasjonal Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent til mengden faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Symptomatisk behandling

Beregning av den nødvendige dosen faktor VIII er basert på empiriske data som viser at 1 IE faktor VIII per kg kroppsvekt hever aktiviteten av faktor VIII i plasma med 2 IE/dl. Den nødvendige dosen blir bestemt ved hjelp av følgende formel:

$$\text{Nødvendige enheter (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\%)} \times 0,5$$

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabell 1 kan benyttes som hjelp til doseringen ved blødningsepisoder og kirurgi:

Tabell 1 Veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi		
Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
<i>Større</i>	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen og administrasjonshyppigheten skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

I løpet av behandlingen anbefales det, på passende måte, å bestemme faktor VIII-nivået i plasma som en veiledning for dosering og frekvens av gjentatte injeksjoner. Spesielt i tilfeller med større kirurgiske intervensjoner er en presis overvåking av substitusjonsbehandlingen ved hjelp av måling av aktiviteten til faktor VIII i plasma helt nødvendig. Det kan være individuelle forskjeller med hensyn til responsen på faktor VIII både ved at tilheling *in vivo* oppnås ved forskjellige nivåer og ved forskjellige halveringstider.

Profylakse

Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili A er den normale doseringen 20 til 40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt i intervaller på 2 til 3 dager.

Pediatrik populasjon

For symptomatisk behandling avviker ikke dosene hos pediatriske pasienter (0 til 18 år) fra voksne pasienter. Hos pasienter under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger i uken til profylaktisk behandling.

Bruk av 2 ml oppløsning er ikke dokumentert for pediatriske pasienter < 2 års alder.

Administrasjonsmåte

ADVATE skal administreres intravenøst. Dersom administreringen gjøres av ikke-helsepersonell, er passende opplæring nødvendig.

Administrasjonshastigheten skal tilpasses for å sikre at det føles behagelig for pasienten, opptil et maksimum på 10 ml/minutt.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor mus- eller hamsterproteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type, inkludert anafylakse, er blitt rapportert for ADVATE. Preparatet inneholder spor av proteiner fra mus og hamster. Dersom symptomer på overfølsomhet inntreffer, skal pasientene anbefales å avbryte bruken av preparatet omgående og kontakte lege. Pasienter skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

Ved tilfelle av sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk iverksettes.

På grunn av reduksjon i injeksjonsvolumet for ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner er det mindre tid til å reagere med å stoppe injeksjonen hvis hypersensitivitetsreaksjoner inntreffer. Derfor tilrådes det å utvise forsiktighet under injeksjon av ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner, spesielt hos barn.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Hos pasienter som utvikler inhibitorer mot faktor VIII, kan tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter. Risikoen for utvikling av inhibitorer er korrelert til graden av eksponering for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 20 eksponeringsdagene, og til andre genetiske faktorer og miljøfaktorer. I sjeldne tilfeller kan inhibitorer utvikles etter de første 100 eksponeringsdagene.

Tilfeller av tilbakekomst av inhibitorer (lav titer) er observert etter bytte fra et faktor VIII-produkt til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som har en tidligere historie med inhibitorutvikling. Derfor anbefales det å overvåke alle pasienter nøye for dannelse av inhibitorer hver gang det byttes produkt.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av passende kliniske observasjoner og laboratorietester. Dersom den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal en test utføres for å bestemme om en faktor VIII-inhibitor er tilstede. Hos pasienter med høye inhibitornivåer kan substitusjonsbehandling med faktor VIII være uten ønsket virkning, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av pasienter med hemofili og inhibitorer mot faktor VIII.

Feil bruk av ADVATE

For ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner kan feil bruk (intraarterielt eller paravenøst) føre til milde, kortvarige reaksjoner på injeksjonsstedet, som blåmerker og erytem.

Kateterrelaterte komplikasjoner ved behandling

Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Hjelpestoffrelaterte hensyn

Etter rekonstituering inneholder dette legemidlet 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og batchen med legemiddelprodukt.

Pediatrik populasjon:

De nevnte advarslene og forholdsreglene gjelder for både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er utført med ADVATE.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført med faktor VIII. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili A hos kvinner er det ingen erfaring med bruk av faktor VIII under graviditet og amming. Derfor skal faktor VIII kun brukes under graviditet og amming hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og håndtere maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske studier med ADVATE omfattet 418 personer med minst én eksponering for ADVATE som rapporterte om totalt 93 bivirkninger. De bivirkningene som oppstod med høyest hyppighet, var utvikling av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer), hodepine og feber.

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, hvesing) er observert sjelden og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av antistoffer mot proteiner fra mus og/eller hamster med relaterte hypersensitivitetsreaksjoner kan observeres.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Hvis slike inhibitorer oppstår, vil tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter.

Tabellmessig oversikt over bivirkninger

Følgende tabell 2 angir frekvensen av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontan rapportering. Tabellen er i samsvar med MedDRAs organklassesytem og foretrukket termnivå.

Frekvenskategorier er definert i henhold til den følgende konvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering angis bivirkninger etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklassesytem	Bivirkning	Frekvens^a
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influenza	Mindre vanlige
	Laryngitt	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII-inhibering	Vanlige
	Lymfangitt	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
	Overfølsomhet ^c	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Mindre vanlige
	Svekket hukommelse	Mindre vanlige
	Synkope	Mindre vanlige
	Skjelving	Mindre vanlige
	Migrene	Mindre vanlige
	Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Øyebetennelse	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hematom	Mindre vanlige
	Hetetokter	Mindre vanlige
	Blekhet	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Mindre vanlige
	Smerte i øvre del av buken	Mindre vanlige
	Kvalme	Mindre vanlige
	Brekninger	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige
	Økt svetting	Mindre vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklasser	Bivirkning	Frekvens^a
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlige
	Perifert ødem	Mindre vanlige
	Brystsmerte	Mindre vanlige
	Ubehag i brystet	Mindre vanlige
	Frysninger	Mindre vanlige
	Unormal følelse	Mindre vanlige
	Hematom på punksjonssted	Mindre vanlige
	Utømmelse	Ikke kjent
	Reaksjon på injeksjonssted	Ikke kjent
	Sykdomsfølelse	Ikke kjent
Undersøkelser	Økt antall monocytter	Mindre vanlige
	Nedsatt nivå av koagulasjonsfaktor VIII ^b	Mindre vanlige
	Nedsatt hematokrit	Mindre vanlige
	Unormale laboratorieprøver	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Komplikasjon etter prosedyre	Mindre vanlige
	Blødning etter prosedyre	Mindre vanlige
	Reaksjon på prosedyrested	Mindre vanlige

- a) Beregnet på grunnlag av totalt antall pasienter som fikk ADVATE (418).
- b) Den uventede nedgangen i nivå av koagulasjonsfaktor VIII forekom hos én pasient under kontinuerlig infusjon av ADVATE etter kirurgi (postoperativt dag 10–14). Hemostase ble opprettholdt hele tiden under denne perioden, og både plasmanivå og clearance av faktor VIII gikk tilbake til passende nivå innen postoperativ dag 15. Faktor VIII-inhibitortester som ble utført etter at den kontinuerlige infusjonen var ferdig og ved endt studie, var negative.
- c) Bivirkning forklart i delen under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Inhibitorutvikling

Inhibitorutvikling hos tidligere behandlede pasienter og hos tidligere ubehandlede pasienter er rapportert. For informasjon, se pkt. 5.1 (Farmakologiske egenskaper) og 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler).

Bivirkninger som er spesifikke for rester fra produksjonsprosessen

Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot eggcelleprotein fra kinesisk hamster (CHO), viste 3 en statistisk signifikant økning i titer ved lineær regresjonsanalyse, 4 viste vedvarende eller forbigående topper og en pasient hadde begge deler, men ingen kliniske symptomer. Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot murint IgG, viste 10 en statistisk signifikant økning, 2 viste en vedvarende eller forbigående topp og en pasient hadde begge deler. Fire av disse pasientene rapporterte isolerte tilfeller av urtikaria, kløe, utslett og lett forhøyet eosinofiltall ved gjentatte eksponeringer for studieproduktet.

Overfølsomhet

Reaksjoner av allergisk type omfatter anafylakse og er blitt manifestert ved svimmelhet, parestesier, utslett, hetetokter, opphovning i ansiktet, urtikaria og pruritus.

Pediatrik populasjon

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatrike pasienter (PUP) og kateterrelaterte komplikasjoner ble det ikke registrert aldersspesifikke ulikheter i bivirkninger i de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: koagulasjonsfaktor VIII. ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrands faktor-komplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrands faktor) med forskjellige fysiologiske funksjoner. ADVATE inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein som er biologisk ekvivalent til faktor VIII glykoprotein funnet i humant plasma.

Octocog alfa er et glykoprotein som består av 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylmasse på 280 kD. Når det blir infundert i en pasient med hemofili, vil octocog alfa binde seg til endogent von Willebrands faktor i pasientens kretsløp. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer omdannelsen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin vil så omdanne fibrinogen til fibrin, og et blodkoagel kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig sykdom som innvirker på blodets koagulasjon på grunn av nedsatt nivå av faktor VIII-aktivitet, og resulterer i kraftige blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av tilfeldige eller kirurgiske traumer. Plasmanivået av faktor VIII økes ved substitusjonsbehandling, og det skapes dermed en midlertidig korrigering av faktor VIII-underskuddet og en korrigering av blødningstendensen.

Inhibitorutvikling

Immunogeniteten til ADVATE ble evaluert hos tidligere behandlede pasienter. Under kliniske forsøk med ADVATE hos 233 pediatriske og voksne pasienter [pediatriske pasienter (i alderen 0–16 år) og voksne pasienter (over 16 år)] med diagnose alvorlig hemofili A (faktor VIII < 1 %) og med tidligere eksponering for faktor VIII-konsentrater ≥ 150 dager for voksne og eldre barn og ≥ 50 dager for barn < 6 år, utviklet én pasient en lav titer-inhibitor (2,4 BE ved modifisert Bethesda-analyse) etter 26 eksponeringsdager for ADVATE. Oppfølgingsinhibitortester hos denne pasienten etter tilbaketrekking fra studien var negative. I alle studiene var gjennomsnittlig antall eksponeringsdager for ADVATE 97,0 eksponeringsdager per pasient (område 1 til 709) for tidligere behandlede pasienter. Total forekomst av all faktor VIII-inhibitorutvikling (lav eller høy) var 0,4 % (1 av 233).

I den fullførte ukontrollerte studie 060103 var det 16 av 45 (35,6 %) tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1 %) og minst 25 eksponeringsdager for FVIII-utviklede FVIII-inhibitorer: 7 (15,6 %) pasienter som utviklet høy titer-inhibitor og 9 (20 %) pasienter som utviklet lav titer-inhibitor, 1 av disse ble også klassifisert som en forbigående inhibitor.

Risikofaktorer knyttet til inhibitorutvikling i denne studien omfatter ikke-kaukasisk etnisitet, familiehistorie med inhibitorer og intensiv behandling med høy dose i løpet av de første 20 eksponeringsdagene. Hos de 20 pasientene som ikke hadde noen av disse risikofaktorene, var det ingen inhibitorutvikling.

Data for immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med inhibitorer er blitt innhentet. I en understudie av PUP-studie 060103 ble ITI-behandling hos 11 PUP-er dokumentert. Retrospektiv

gjennomgåelse av journaler ble utført for 30 personer på ITI (studie 060703), og innhenting av registerdata pågår.

I studie 060201 ble to langsiktige behandlingsopplegg sammenlignet hos 53 tidligere behandlede pasienter: et individualisert farmakokinetisk styrt doseringsregime (innenfor et område på 20 til 80 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt med intervaller på 72 ± 6 timer, $n = 23$) sammenlignet med et standard profylaktisk doseringsregime (20 til 40 IE/kg med 48 ± 6 timers mellomrom, $n = 30$). Det farmakokinetisk styrt doseringsregimet (i henhold til en spesifikk formel) ble målrettet for å opprettholde bunnivå av faktor VIII ≥ 1 % i intervallet på 72 timer mellom doser. Dataene fra denne studien viser at de to profylaktiske doseringsregimene er sammenlignbare når det gjelder reduksjon av blødningsfrekvens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADVATE i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i ”Immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII” og ”behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel)” (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE ble utført på tidligere behandlede pasienter med alvorlig til moderat alvorlig hemofili A (baseline faktor VIII ≤ 2 %). Analysene av plasmaprøvene ble utført i et laboratorium ved hjelp av en ett-trinns koagulasjonstest.

Totalt 195 personer med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %) gav farmakokinetiske parametere som var inkludert i det farmakokinetiske analysesettet per protokoll. Kategorier av disse analysene for småbarn (1 måned til < 2 år), barn (2 til < 5 år), eldre barn (5 til < 12 år), ungdommer (12 til < 18 år) og voksne (18 år og eldre) ble brukt til å oppsummere farmakokinetiske parametre, der alder ble definert som alderen ved tidspunktet for farmakokinetisk infusjon.

Parameter (middelverdi \pm standardavvik)	Småbarn (n = 5)	Barn (n = 30)	Eldre barn (n = 18)	Ungdommer (n = 33)	Voksne (n = 109)
Total AUC (IE \cdot t/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Justert inkrementell gjenvinning ved Cmax (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halveringstid (t)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maksimum plasma-konsentrasjon etter infusjon (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gjennomsnittlig residenstid (t)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribusjons-volum ved steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg \cdot t)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Beregnet som (Cmax - baseline for faktor VIII) dividert med dosen i IE/kg, der Cmax er den maksimale målte verdien av faktor VIII etter infusjon.

Sikkerhet og hemostatisk effekt av ADVATE i den pediatrike populasjonen er som hos voksne pasienter. Justert gjenvinning og terminal halveringstid ($t_{1/2}$) var omtrent 20 % lavere hos yngre barn (yngre enn 6 år) enn hos voksne, noe som delvis kan skyldes det kjente høyere plasmavolumet per kg kroppsvekt hos yngre pasienter.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for ADVATE på tidligere ubehandlede pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, lokal toksisitet og gentoksisitet.

En lokal toleranstudie med kaniner viste at ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner tolereres godt etter intravenøs administrasjon. Lettere forbigående rødhet ved administrasjonsstedet ble observert etter intraarteriell anvendelse og etter paravenøs administrasjon. Men ingen tilsvarende skadelige histopatologiske endringer s, kunne observeres, noe som indikerer at denne reaksjonen er forbigående.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol
Natriumklorid
Histidin
Trehalose
Kalsiumklorid
Trometamol
Polysorbat 80
Glutation (reduert)

Oppløsningsmiddel

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering bør preparatet av mikrobiologiske hensyn brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er imidlertid vist for 3 timer ved 25 °C.

I løpet av holdbarhetstiden kan preparatet oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkelt periode som ikke overskrider 6 måneder. Sluttdatoen for 6 måneders oppbevaring ved romtemperatur bør angis på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap igjen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Oppbevar hetteglasset med produktet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Oppbevar den forseglede blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Både hetteglasset med pulver og hetteglasset med 2 ml oppløsningsmiddel er av type I-glass lukket med propp av klorbutylgummi. Produktet leveres i én av følgende konfigurasjoner:

- ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Hver pakning inneholder et hetteglass med pulver, et hetteglass som inneholder 2 ml oppløsningsmiddel, og et hjelpemiddel for rekonstituering (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning inneholder et bruksklart BAXJECT III-system i en forseglet blisterpakning (hetteglasset med pulver og hetteglasset med 2 ml oppløsningsmiddel er ferdigmontert med systemet for rekonstituering).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ADVATE skal administreres intravenøst etter rekonstituering av produktet.

Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller misfarging.

Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller har bunnfall.

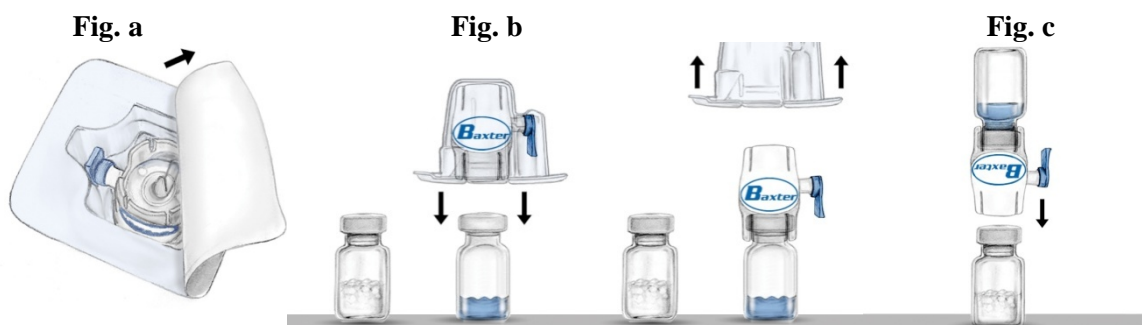
- For administrasjon er det nødvendig å bruke en luer-lock-sprøyte.
- Administreres innen tre timer etter rekonstituering.
- Rekonstituert preparat må ikke oppbevares i kjøleskap.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Rekonstituering med BAXJECT II-utstyret

- Bruk kun vedlagte sterilt vann til injeksjonsvæsker og utstyret i pakningen til rekonstitueringen.
 - Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 - Aseptisk teknikk skal brukes.
1. Ta ADVATE hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsmiddel ut av kjøleskapet, hvis de fremdeles oppbevares i kjøleskap og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C – 25 °C).
 2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
 3. Fjern beskyttelseshettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsmiddel.
 4. Rengjør proppene med injeksjonstørkene. Plasser hetteglassene på en flat, ren overflate.
 5. Åpne pakken som inneholder BAXJECT II-utstyret ved å dra av papirløkket uten å komme i berøring med innsiden (Fig. A). Ikke ta utstyret ut av pakningen. Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 6. Snu pakningen rundt, og sett spissen av klar plast inn gjennom gummiproppen til oppløsningsmidlet. Ta tak i kanten på pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II-utstyret (Fig. B). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-utstyret.
 7. For rekonstituering skal kun det vedlagte sterile vannet til injeksjonsvæsker og det vedlagte rekonstitueringsutstyret brukes. Med BAXJECT II koblet til hetteglasset med

oppløsningsmidlet, snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsmidlet kommer øverst på utstyret. Sett den hvite spissen av plast inn gjennom gummiproppen til hetteglasset med ADVATE-pulver. Vakuomet vil trekke oppløsningsmidlet inn i hetteglasset med ADVATE-pulver (Fig. c).

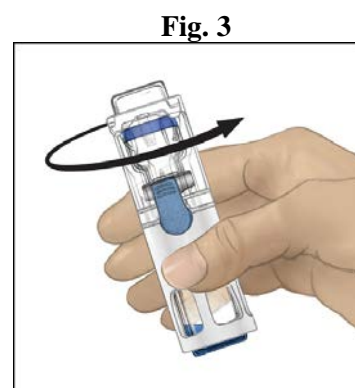
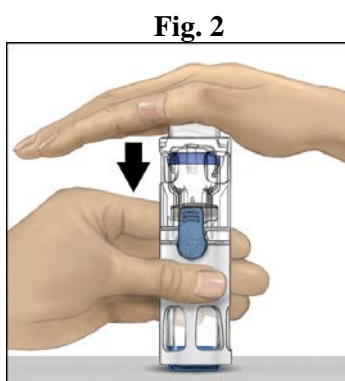
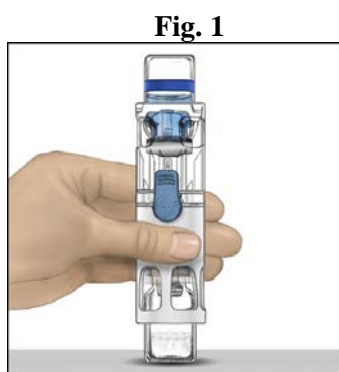
8. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Rekonstituering med BAXJECT III-systemet

- Skal ikke brukes dersom lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen.

1. Hvis produktet fremdeles oppbevares i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og oppløsningsmiddel ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
3. Åpne ADVATE-pakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Plasser ADVATE på et flatt underlag med hetteglasset med fortynningsmiddel øverst (Fig. 1). Hetteglasset med fortynningsmiddel har en blå stripe. Ikke fjern den blå hetten før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold ADVATE i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og press bestemt ned på hetteglasset med fortynningsmiddel med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og fortynningsmiddelet strømmer inn i ADVATE-hetteglasset (Fig. 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
6. Bekreft at overføringen av fortynningsmiddelet er fullført. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Administrasjon

Bruk aseptisk teknikk

Legemidler til parenteral bruk skal inspiseres for partikler før administrasjon når oppløsningen og beholderen gjør dette mulig. Kun en klar og fargeløs oppløsning skal brukes.

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II / BAXJECT III. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover.
3. Koble fra sprøyten.
4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten. Injiser intravenøst. Oppløsningen skal administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, ikke mer enn 10 ml per minutt. Pulsfrekvensen skal måles før og under administrasjon av ADVATE. Dersom det oppstår en betydelig pulsøkning, vil en reduksjon av administrasjonshastigheten eller en pause i injeksjonen vanligvis føre til at symptomene forsvinner umiddelbart (se avsnittene 4.4 og 4.8).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/007
EU/1/03/271/017

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 2. mars 2004
Dato for siste fornyelse: 2. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder nominelt 500 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE inneholder omtrent 250 IE per ml human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa etter rekonstituering.

Potensen (Internasjonale Enheter) bestemmes ved å bruke Den europeiske farmakopés kromogene test. Den spesifikke aktiviteten for ADVATE er omtrent 4000–10000 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA)) er et rensert protein som har 2332 aminosyrer. Det er produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i eggceller fra kinesisk hamster (CHO-celler). Tilberedt uten tilsetning av noen (eksogene) human- eller dyrederiverte proteiner i cellekulturprosessen, rensingen eller i den endelige formuleringen.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til gulhvitt, lettsmuldrende pulver.

Oppløsning: Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). ADVATE er indisert for alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes under ledelse av en lege med erfaring i behandling av hemofili og med mulighet for gjenopplivning umiddelbart tilgjengelig i tilfelle anafylakse.

Dosering

Doseringen og varigheten av substitusjonsbehandlingen avhenger av hvor alvorlig faktor VIII-mangelen er, samt lokaliseringen og omfanget av blødningen og av pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter for faktor VIII angis i Internasjonale Enheter (IE), som er relatert til WHO-standarden for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma blir uttrykt enten som et prosenttall (relatert til normalt humant plasma) eller i IE (relatert til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

Én Internasjonal Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent til mengden faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Symptomatisk behandling

Beregning av den nødvendige dosen faktor VIII er basert på empiriske data som viser at 1 IE faktor VIII per kg kroppsvekt hever aktiviteten av faktor VIII i plasma med 2 IE/dl. Den nødvendige dosen blir bestemt ved hjelp av følgende formel:

$$\text{Nødvendige enheter (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\%)} \times 0,5$$

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabell 1 kan benyttes som hjelp til doseringen ved blødningsepisoder og kirurgi:

Tabell 1 Veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi		
Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
<i>Større</i>	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen og administrasjonshyppigheten skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

I løpet av behandlingen anbefales det, på passende måte, å bestemme faktor VIII-nivået i plasma som en veiledning for dosering og frekvens av gjentatte injeksjoner. Spesielt i tilfeller med større kirurgiske intervensjoner er en presis overvåking av substitusjonsbehandlingen ved hjelp av måling av aktiviteten til faktor VIII i plasma helt nødvendig. Det kan være individuelle forskjeller med hensyn til responsen på faktor VIII både ved at tilheling *in vivo* oppnås ved forskjellige nivåer og ved forskjellige halveringstider.

Profylakse

Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili A er den normale doseringen 20 til 40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt i intervaller på 2 til 3 dager.

Pediatrik populasjon

For symptomatisk behandling avviker ikke dosene hos pediatriske pasienter (0 til 18 år) fra voksne pasienter. Hos pasienter under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger i uken til profylaktisk behandling.

Bruk av 2 ml oppløsning er ikke dokumentert for pediatriske pasienter < 2 års alder.

Administrasjonsmåte

ADVATE skal administreres intravenøst. Dersom administreringen gjøres av ikke-helsepersonell, er passende opplæring nødvendig.

Administrasjonshastigheten skal tilpasses for å sikre at det føles behagelig for pasienten, opptil et maksimum på 10 ml/minutt.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor mus- eller hamsterproteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type, inkludert anafylakse, er blitt rapportert for ADVATE. Preparatet inneholder spor av proteiner fra mus og hamster. Dersom symptomer på overfølsomhet inntreffer, skal pasientene anbefales å avbryte bruken av preparatet omgående og kontakte lege. Pasienter skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

Ved tilfelle av sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk iverksettes.

På grunn av reduksjon i injeksjonsvolumet for ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner er det mindre tid til å reagere med å stoppe injeksjonen hvis hypersensitivitetsreaksjoner inntreffer. Derfor tilrådes det å utvise forsiktighet under injeksjon av ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner, spesielt hos barn.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Hos pasienter som utvikler inhibitorer mot faktor VIII, kan tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter. Risikoen for utvikling av inhibitorer er korrelert til graden av eksponering for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 20 eksponeringsdagene, og til andre genetiske faktorer og miljøfaktorer. I sjeldne tilfeller kan inhibitorer utvikles etter de første 100 eksponeringsdagene.

Tilfeller av tilbakekomst av inhibitorer (lav titer) er observert etter bytte fra et faktor VIII-produkt til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som har en

tidligere historie med inhibitorutvikling. Derfor anbefales det å overvåke alle pasienter nøye for dannelse av inhibitorer hver gang det byttes produkt.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av passende kliniske observasjoner og laboratorietester. Dersom den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal en test utføres for å bestemme om en faktor VIII-inhibitor er tilstede. Hos pasienter med høye inhibitornivåer kan substitusjonsbehandling med faktor VIII være uten ønsket virkning, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av pasienter med hemofili og inhibitorer mot faktor VIII.

Feil bruk av ADVATE

For ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner kan feil bruk (intraarterielt eller paravenøst) føre til milde, kortvarige reaksjoner på injeksjonsstedet, som blåmerker og erytem.

Kateterrelaterte komplikasjoner ved behandling

Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Hjelpestoffrelaterte hensyn

Etter rekonstituering inneholder dette legemidlet 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og batchen med legemiddelprodukt.

Pediatrik populasjon:

De nevnte advarslene og forholdsreglene gjelder for både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er utført med ADVATE.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført med faktor VIII. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili A hos kvinner er det ingen erfaring med bruk av faktor VIII under graviditet og amming. Derfor skal faktor VIII kun brukes under graviditet og amming hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og håndtere maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske studier med ADVATE omfattet 418 personer med minst én eksponering for ADVATE som rapporterte om totalt 93 bivirkninger. De bivirkningene som oppstod med høyest hyppighet, var utvikling av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer), hodepine og feber.

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, hvesing) er observert sjelden og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av antistoffer mot proteiner fra mus og/eller hamster med relaterte hypersensitivitetsreaksjoner kan observeres.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Hvis slike inhibitorer oppstår, vil tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter.

Tabellmessig oversikt over bivirkninger

Følgende tabell 2 angir frekvensen av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontan rapportering. Tabellen er i samsvar med MedDRAs organklassesystem og foretrukket termnivå.

Frekvenskategorier er definert i henhold til den følgende konvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering angis bivirkninger etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklassesystem	Bivirkning	Frekvens^a
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influenza	Mindre vanlige
	Laryngitt	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII-inhibering	Vanlige
	Lymfangitt	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
	Overfølsomhet ^c	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Mindre vanlige
	Svekket hukommelse	Mindre vanlige
	Synkope	Mindre vanlige
	Skjelving	Mindre vanlige
	Migrene	Mindre vanlige
	Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Øyebetennelse	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hematom	Mindre vanlige
	Hetetokter	Mindre vanlige
	Blekhhet	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Mindre vanlige
	Smerte i øvre del av buken	Mindre vanlige
	Kvalme	Mindre vanlige
	Brekninger	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige
	Økt svetting	Mindre vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlige
	Perifert ødem	Mindre vanlige
	Brystsmerte	Mindre vanlige
	Ubehag i brystet	Mindre vanlige
	Frysninger	Mindre vanlige
	Unormal følelse	Mindre vanlige
	Hematom på punksjonssted	Mindre vanlige
	Utmattelse	Ikke kjent
Reaksjon på injeksjonssted	Ikke kjent	

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklasser	Bivirkning	Frekvens^a
	Sykdomsfølelse	Ikke kjent
Undersøkelser	Økt antall monocytter	Mindre vanlige
	Nedsatt nivå av koagulasjonsfaktor VIII ^b	Mindre vanlige
	Nedsatt hematokrit	Mindre vanlige
	Unormale laboratorieprøver	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Komplikasjon etter prosedyre	Mindre vanlige
	Blødning etter prosedyre	Mindre vanlige
	Reaksjon på prosedyrested	Mindre vanlige

- a) Beregnet på grunnlag av totalt antall pasienter som fikk ADVATE (418).
- b) Den uventede nedgangen i nivå av koagulasjonsfaktor VIII forekom hos én pasient under kontinuerlig infusjon av ADVATE etter kirurgi (postoperativt dag 10–14). Hemostase ble opprettholdt hele tiden under denne perioden, og både plasmanivå og clearance av faktor VIII gikk tilbake til passende nivå innen postoperativ dag 15. Faktor VIII-inhibitortester som ble utført etter at den kontinuerlige infusjonen var ferdig og ved endt studie, var negative.
- c) Bivirkning forklart i delen under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Inhibitorutvikling

Inhibitorutvikling hos tidligere behandlede pasienter og hos tidligere ubehandlede pasienter er rapportert. For informasjon, se pkt. 5.1 (Farmakologiske egenskaper) og 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler).

Bivirkninger som er spesifikke for rester fra produksjonsprosessen

Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot eggcelleprotein fra kinesisk hamster (CHO), viste 3 en statistisk signifikant økning i titer ved lineær regresjonsanalyse, 4 viste vedvarende eller forbigående topper og en pasient hadde begge deler, men ingen kliniske symptomer. Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot murint IgG, viste 10 en statistisk signifikant økning, 2 viste en vedvarende eller forbigående topp og en pasient hadde begge deler. Fire av disse pasientene rapporterte isolerte tilfeller av urtikaria, kløe, utslett og lett forhøyet eosinofiltall ved gjentatte eksponeringer for studieproduktet.

Overfølsomhet

Reaksjoner av allergisk type omfatter anafylakse og er blitt manifestert ved svimmelhet, parestesier, utslett, hetetokter, opphovning i ansiktet, urtikaria og pruritus.

Pediatrik populasjon

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatriske pasienter (PUP) og kateterrelaterte komplikasjoner ble det ikke registrert aldersspesifikke ulikheter i bivirkninger i de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: koagulasjonsfaktor VIII. ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrands faktor-komplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrands faktor) med forskjellige fysiologiske funksjoner. ADVATE inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein som er biologisk ekvivalent til faktor VIII glykoprotein funnet i humant plasma.

Octocog alfa er et glykoprotein som består av 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylmasse på 280 kD. Når det blir infundert i en pasient med hemofili, vil octocog alfa binde seg til endogent von Willebrands faktor i pasientens kretsløp. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer omdannelsen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin vil så omdanne fibrinogen til fibrin, og et blodkoagel kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig sykdom som innvirker på blodets koagulasjon på grunn av nedsatt nivå av faktor VIII-aktivitet, og resulterer i kraftige blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av tilfeldige eller kirurgiske traumer. Plasmanivået av faktor VIII økes ved substitusjonsbehandling, og det skapes dermed en midlertidig korrigering av faktor VIII-underskuddet og en korrigering av blødningstendensen.

Inhibitorutvikling

Immunogeniteten til ADVATE ble evaluert hos tidligere behandlede pasienter. Under kliniske forsøk med ADVATE hos 233 pediatriske og voksne pasienter [pediatriske pasienter (i alderen 0–16 år) og voksne pasienter (over 16 år)] med diagnose alvorlig hemofili A (faktor VIII < 1 %) og med tidligere eksponering for faktor VIII-konsentrater ≥ 150 dager for voksne og eldre barn og ≥ 50 dager for barn < 6 år, utviklet én pasient en lav titer-inhibitor (2,4 BE ved modifisert Bethesda-analyse) etter 26 eksponeringsdager for ADVATE. Oppfølgingsinhibitortester hos denne pasienten etter tilbaketrekking fra studien var negative. I alle studiene var gjennomsnittlig antall eksponeringsdager for ADVATE 97,0 eksponeringsdager per pasient (område 1 til 709) for tidligere behandlede pasienter. Total forekomst av all faktor VIII-inhibitorutvikling (lav eller høy) var 0,4 % (1 av 233).

I den fullførte ukontrollerte studie 060103 var det 16 av 45 (35,6 %) tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1 %) og minst 25 eksponeringsdager for FVIII-utviklede FVIII-inhibitorer: 7 (15,6 %) pasienter som utviklet høy titer-inhibitor og 9 (20 %) pasienter som utviklet lav titer-inhibitor, 1 av disse ble også klassifisert som en forbigående inhibitor.

Risikofaktorer knyttet til inhibitorutvikling i denne studien omfatter ikke-kaukasisk etnisitet, familiehistorie med inhibitorer og intensiv behandling med høy dose i løpet av de første 20 eksponeringsdagene. Hos de 20 pasientene som ikke hadde noen av disse risikofaktorene, var det ingen inhibitorutvikling.

Data for immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med inhibitorer er blitt innhentet. I en understudie av PUP-studie 060103 ble ITI-behandling hos 11 PUP-er dokumentert. Retrospektiv gjennomgåelse av journaler ble utført for 30 personer på ITI (studie 060703), og innhenting av registerdata pågår.

I studie 060201 ble to langsiktige behandlingsopplegg sammenlignet hos 53 tidligere behandlede pasienter: et individualisert farmakokinetisk styrt doseringsregime (innenfor et område på 20 til 80 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt med intervaller på 72 ± 6 timer, $n = 23$) sammenlignet med et standard profylaktisk doseringsregime (20 til 40 IE/kg med 48 ± 6 timers mellomrom, $n = 30$). Det farmakokinetisk styrt doseringsregimet (i henhold til en spesifikk formel) ble målrettet for å opprettholde bunnivå av faktor VIII ≥ 1 % i intervallet på 72 timer mellom doser. Dataene fra denne studien viser at de to profylaktiske doseringsregimene er sammenlignbare når det gjelder reduksjon av blødningfrekvens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADVATE i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i ”Immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII” og ”behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel)” (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE ble utført på tidligere behandlede pasienter med alvorlig til moderat alvorlig hemofili A (baseline faktor VIII ≤ 2 %). Analysene av plasmaprøvene ble utført i et laboratorium ved hjelp av en ett-trinns koagulasjonstest.

Totalt 195 personer med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %) gav farmakokinetiske parametere som var inkludert i det farmakokinetiske analysesettet per protokoll. Kategorier av disse analysene for småbarn (1 måned til < 2 år), barn (2 til < 5 år), eldre barn (5 til < 12 år), ungdommer (12 til < 18 år) og voksne (18 år og eldre) ble brukt til å oppsummere farmakokinetiske parametre, der alder ble definert som alderen ved tidspunktet for farmakokinetisk infusjon.

Tabell 3 Sammendrag av farmakokinetiske parametre for ADVATE per aldergruppe med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %)					
Parameter (middelverdi \pm standardavvik)	Småbarn (n = 5)	Barn (n = 30)	Eldre barn (n = 18)	Ungdommer (n = 33)	Voksne (n = 109)
Total AUC (IE \cdot t/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Justert inkrementell gjenvinning ved C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halveringstid (t)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maksimum plasma-konsentrasjon etter infusjon (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gjennomsnittlig residenstid (t)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribusjons-volum ved steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg \cdot t)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Beregnet som (C_{max} - baseline for faktor VIII) dividert med dosen i IE/kg, der C_{max} er den maksimale målte verdien av faktor VIII etter infusjon.

Sikkerhet og hemostatisk effekt av ADVATE i den pediatriske populasjonen er som hos voksne pasienter. Justert gjenvinning og terminal halveringstid ($t_{1/2}$) var omtrent 20 % lavere hos yngre barn (yngre enn 6 år) enn hos voksne, noe som delvis kan skyldes det kjente høyere plasmavolumet per kg kroppsvekt hos yngre pasienter.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for ADVATE på tidligere ubehandlede pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, lokal toksisitet og gentoksisitet.

En lokal toleransestudie med kaniner viste at ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner tolereres godt etter intravenøs administrasjon. Lettere forbigående rødhet ved administrasjonsstedet ble observert etter intraarteriell anvendelse og etter paravenøs administrasjon. Men ingen tilsvarende skadelige histopatologiske endringer s, kunne observeres, noe som indikerer at denne reaksjonen er forbigående.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol
Natriumklorid
Histidin
Trehalose
Kalsiumklorid
Trometamol
Polysorbat 80
Glutation (reduisert)

Oppløsningsmiddel

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering bør preparatet av mikrobiologiske hensyn brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er imidlertid vist for 3 timer ved 25 °C.

I løpet av holdbarhetstiden kan preparatet oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkelt periode som ikke overskrider 6 måneder. Sluttdatoen for 6 måneders oppbevaring ved romtemperatur bør angis på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap igjen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Oppbevar hetteglasset med produktet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Oppbevar den forseglede blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Både hetteglasset med pulver og hetteglasset med 2 ml oppløsningsmiddel er av type I-glass lukket med propp av klorbutylgummi. Produktet leveres i én av følgende konfigurasjoner:

- ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Hver pakning inneholder et hetteglass med pulver, et hetteglass som inneholder 2 ml oppløsningsmiddel, og et hjelpemiddel for rekonstituering (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning inneholder et bruksklart BAXJECT III-system i en forseglet blisterpakning (hetteglasset med pulver og hetteglasset med 2 ml oppløsningsmiddel er ferdigmontert med systemet for rekonstituering).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ADVATE skal administreres intravenøst etter rekonstituering av produktet.

Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller misfarging.

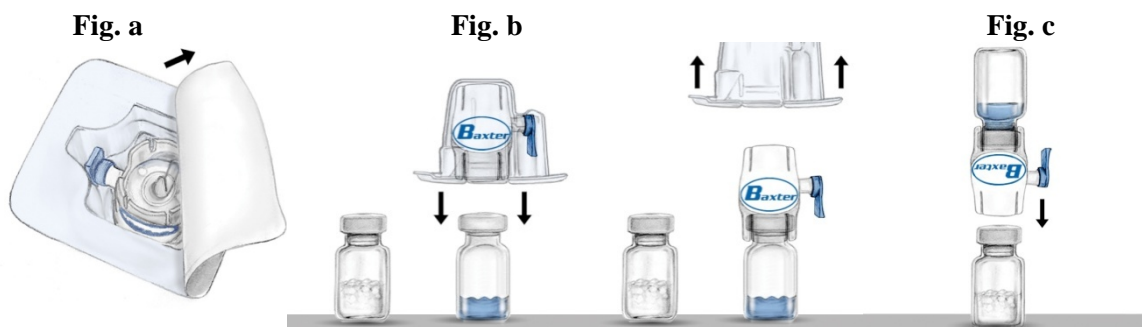
Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller har bunnfall.

- For administrasjon er det nødvendig å bruke en luer-lock-sprøyte.
- Administreres innen tre timer etter rekonstituering.
- Rekonstituert preparat må ikke oppbevares i kjøleskap.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Rekonstituering med BAXJECT II-utstyret

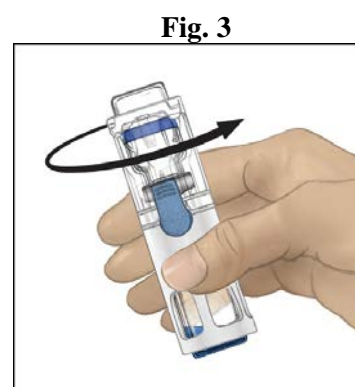
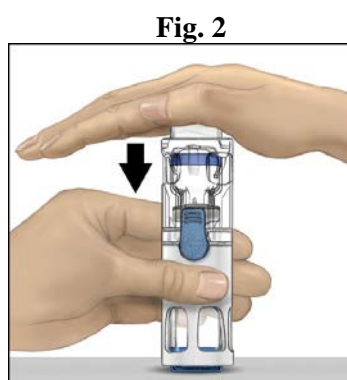
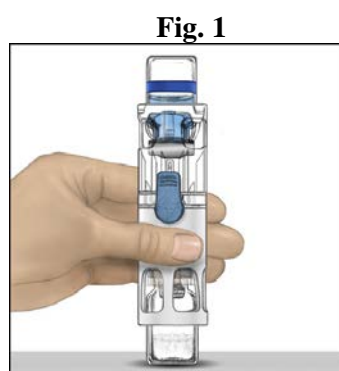
- Bruk kun vedlagte sterilt vann til injeksjonsvæsker og utstyret i pakningen til rekonstitueringen.
 - Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 - Aseptisk teknikk skal brukes.
1. Ta ADVATE hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsmiddel ut av kjøleskapet, hvis de fremdeles oppbevares i kjøleskap og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C – 25 °C).
 2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
 3. Fjern beskyttelsehettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsmiddel.
 4. Rengjør proppene med injeksjonstørkene. Plasser hetteglassene på en flat, ren overflate.
 5. Åpne pakken som inneholder BAXJECT II-utstyret ved å dra av papirlokket uten å komme i berøring med innsiden (Fig. A). Ikke ta utstyret ut av pakningen. Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 6. Snu pakningen rundt, og sett spissen av klar plast inn gjennom gummiproppen til oppløsningsmidlet. Ta tak i kanten på pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II-utstyret (Fig. B). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-utstyret.
 7. For rekonstituering skal kun det vedlagte sterile vannet til injeksjonsvæsker og det vedlagte rekonstitueringsutstyret brukes. Med BAXJECT II koblet til hetteglasset med oppløsningsmidlet, snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsmidlet kommer øverst på utstyret. Sett den hvite spissen av plast inn gjennom gummiproppen til hetteglasset med ADVATE-pulver. Vakuemet vil trekke oppløsningsmidlet inn i hetteglasset med ADVATE-pulver (Fig. c).
 8. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Rekonstituering med BAXJECT III-systemet

- Skal ikke brukes dersom lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen.

1. Hvis produktet fremdeles oppbevares i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og oppløsningsmiddel ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
3. Åpne ADVATE-pakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Plasser ADVATE på et flatt underlag med hetteglasset med fortynningsmiddel øverst (Fig. 1). Hetteglasset med fortynningsmiddel har en blå stripe. Ikke fjern den blå hetten før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold ADVATE i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og press bestemt ned på hetteglasset med fortynningsmiddel med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og fortynningsmiddelet strømmer inn i ADVATE-hetteglasset (Fig. 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
6. Bekreft at overføringen av fortynningsmiddelet er fullført. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Administrasjon

Bruk aseptisk teknikk

Legemidler til parenteral bruk skal inspiseres for partikler før administrasjon når oppløsningen og beholderen gjør dette mulig. Kun en klar og fargeløs oppløsning skal brukes.

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II / BAXJECT III. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover.

3. Koble fra sprøyten.
4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten. Injiser intravenøst. Oppløsningen skal administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, ikke mer enn 10 ml per minutt. Pulsfrekvensen skal måles før og under administrasjon av ADVATE. Dersom det oppstår en betydelig pulsøkning, vil en reduksjon av administrasjonshastigheten eller en pause i injeksjonen vanligvis føre til at symptomene forsvinner umiddelbart (se avsnittene 4.4 og 4.8).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/008
EU/1/03/271/018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 2. mars 2004
Dato for siste fornyelse: 2. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE inneholder omtrent 500 IE per ml human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa etter rekonstituering.

Potensen (Internasjonale Enheter) bestemmes ved å bruke Den europeiske farmakopés kromogene test. Den spesifikke aktiviteten for ADVATE er omtrent 4000–10000 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA)) er et rensed protein som har 2332 aminosyrer. Det er produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i eggceller fra kinesisk hamster (CHO-celler). Tilberedt uten tilsetning av noen (eksogene) human- eller dyrederiverte proteiner i cellekulturprosessen, rensingen eller i den endelige formuleringen.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til gulhvitt, lettsmuldrende pulver.

Oppløsning: Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). ADVATE er indisert for alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes under ledelse av en lege med erfaring i behandling av hemofili og med mulighet for gjenopplivning umiddelbart tilgjengelig i tilfelle anafylakse.

Dosering

Doseringen og varigheten av substitusjonsbehandlingen avhenger av hvor alvorlig faktor VIII-mangelen er, samt lokaliseringen og omfanget av blødningen og av pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter for faktor VIII angis i Internasjonale Enheter (IE), som er relatert til WHO-standarden for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma blir uttrykt enten som et prosenttall (relatert til normalt humant plasma) eller i IE (relatert til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

Én Internasjonal Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent til mengden faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Symptomatisk behandling

Beregning av den nødvendige dosen faktor VIII er basert på empiriske data som viser at 1 IE faktor VIII per kg kroppsvekt hever aktiviteten av faktor VIII i plasma med 2 IE/dl. Den nødvendige dosen blir bestemt ved hjelp av følgende formel:

$$\text{Nødvendige enheter (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\%)} \times 0,5$$

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabell 1 kan benyttes som hjelp til doseringen ved blødningsepisoder og kirurgi:

Tabell 1 Veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi		
Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
<i>Større</i>	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen og administrasjonshyppigheten skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

I løpet av behandlingen anbefales det, på passende måte, å bestemme faktor VIII-nivået i plasma som en veiledning for dosering og frekvens av gjentatte injeksjoner. Spesielt i tilfeller med større kirurgiske intervensjoner er en presis overvåking av substitusjonsbehandlingen ved hjelp av måling av aktiviteten til faktor VIII i plasma helt nødvendig. Det kan være individuelle forskjeller med hensyn til responsen på faktor VIII både ved at tilheling *in vivo* oppnås ved forskjellige nivåer og ved forskjellige halveringstider.

Profylakse

Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili A er den normale doseringen 20 til 40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt i intervaller på 2 til 3 dager.

Pediatrik populasjon

For symptomatisk behandling avviker ikke dosene hos pediatriske pasienter (0 til 18 år) fra voksne pasienter. Hos pasienter under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger i uken til profylaktisk behandling.

Bruk av 2 ml oppløsning er ikke dokumentert for pediatriske pasienter < 2 års alder.

Administrasjonsmåte

ADVATE skal administreres intravenøst. Dersom administreringen gjøres av ikke-helsepersonell, er passende opplæring nødvendig.

Administrasjonshastigheten skal tilpasses for å sikre at det føles behagelig for pasienten, opptil et maksimum på 10 ml/minutt.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor mus- eller hamsterproteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type, inkludert anafylakse, er blitt rapportert for ADVATE. Preparatet inneholder spor av proteiner fra mus og hamster. Dersom symptomer på overfølsomhet inntreffer, skal pasientene anbefales å avbryte bruken av preparatet omgående og kontakte lege. Pasienter skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

Ved tilfelle av sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk iverksettes.

På grunn av reduksjon i injeksjonsvolumet for ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner er det mindre tid til å reagere med å stoppe injeksjonen hvis hypersensitivitetsreaksjoner inntreffer. Derfor tilrådes det å utvise forsiktighet under injeksjon av ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner, spesielt hos barn.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Hos pasienter som utvikler inhibitorer mot faktor VIII, kan tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter. Risikoen for utvikling av inhibitorer er korrelert til graden av eksponering for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 20 eksponeringsdagene, og til andre genetiske faktorer og miljøfaktorer. I sjeldne tilfeller kan inhibitorer utvikles etter de første 100 eksponeringsdagene.

Tilfeller av tilbakekomst av inhibitorer (lav titer) er observert etter bytte fra et faktor VIII-produkt til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som har en

tidligere historie med inhibitorutvikling. Derfor anbefales det å overvåke alle pasienter nøye for dannelse av inhibitorer hver gang det byttes produkt.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av passende kliniske observasjoner og laboratorietester. Dersom den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal en test utføres for å bestemme om en faktor VIII-inhibitor er tilstede. Hos pasienter med høye inhibitornivåer kan substitusjonsbehandling med faktor VIII være uten ønsket virkning, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av pasienter med hemofili og inhibitorer mot faktor VIII.

Feil bruk av ADVATE

For ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner kan feil bruk (intraarterielt eller paravenøst) føre til milde, kortvarige reaksjoner på injeksjonsstedet, som blåmerker og erytem.

Kateterrelaterte komplikasjoner ved behandling

Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Hjelpestoffrelaterte hensyn

Etter rekonstituering inneholder dette legemidlet 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og batchen med legemiddelprodukt.

Pediatrik populasjon:

De nevnte advarslene og forholdsreglene gjelder for både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er utført med ADVATE.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført med faktor VIII. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili A hos kvinner er det ingen erfaring med bruk av faktor VIII under graviditet og amming. Derfor skal faktor VIII kun brukes under graviditet og amming hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og håndtere maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske studier med ADVATE omfattet 418 personer med minst én eksponering for ADVATE som rapporterte om totalt 93 bivirkninger. De bivirkningene som oppstod med høyest hyppighet, var utvikling av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer), hodepine og feber.

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, hvesing) er observert sjelden og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av antistoffer mot proteiner fra mus og/eller hamster med relaterte hypersensitivitetsreaksjoner kan observeres.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Hvis slike inhibitorer oppstår, vil tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter.

Tabellmessig oversikt over bivirkninger

Følgende tabell 2 angir frekvensen av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontan rapportering. Tabellen er i samsvar med MedDRAs organklassesystem og foretrukket termnivå.

Frekvenskategorier er definert i henhold til den følgende konvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering angis bivirkninger etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklassesystem	Bivirkning	Frekvens^a
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influenza	Mindre vanlige
	Laryngitt	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII-inhibering	Vanlige
	Lymfangitt	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
	Overfølsomhet ^c	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Mindre vanlige
	Svekket hukommelse	Mindre vanlige
	Synkope	Mindre vanlige
	Skjelving	Mindre vanlige
	Migrene	Mindre vanlige
	Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Øyebetennelse	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hematom	Mindre vanlige
	Hetetokter	Mindre vanlige
	Blekhhet	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Mindre vanlige
	Smerte i øvre del av buken	Mindre vanlige
	Kvalme	Mindre vanlige
	Brekninger	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige
	Økt svetting	Mindre vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlige
	Perifert ødem	Mindre vanlige
	Brystsmerte	Mindre vanlige
	Ubehag i brystet	Mindre vanlige
	Frysninger	Mindre vanlige
	Unormal følelse	Mindre vanlige
	Hematom på punksjonssted	Mindre vanlige
	Utmattelse	Ikke kjent
Reaksjon på injeksjonssted	Ikke kjent	

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklasser	Bivirkning	Frekvens^a
	Sykdomsfølelse	Ikke kjent
Undersøkelser	Økt antall monocytter	Mindre vanlige
	Nedsatt nivå av koagulasjonsfaktor VIII ^b	Mindre vanlige
	Nedsatt hematokrit	Mindre vanlige
	Unormale laboratorieprøver	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Komplikasjon etter prosedyre	Mindre vanlige
	Blødning etter prosedyre	Mindre vanlige
	Reaksjon på prosedyrested	Mindre vanlige

- a) Beregnet på grunnlag av totalt antall pasienter som fikk ADVATE (418).
- b) Den uventede nedgangen i nivå av koagulasjonsfaktor VIII forekom hos én pasient under kontinuerlig infusjon av ADVATE etter kirurgi (postoperativt dag 10–14). Hemostase ble opprettholdt hele tiden under denne perioden, og både plasmanivå og clearance av faktor VIII gikk tilbake til passende nivå innen postoperativ dag 15. Faktor VIII-inhibitortester som ble utført etter at den kontinuerlige infusjonen var ferdig og ved endt studie, var negative.
- c) Bivirkning forklart i delen under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Inhibitorutvikling

Inhibitorutvikling hos tidligere behandlede pasienter og hos tidligere ubehandlede pasienter er rapportert. For informasjon, se pkt. 5.1 (Farmakologiske egenskaper) og 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler).

Bivirkninger som er spesifikke for rester fra produksjonsprosessen

Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot eggcelleprotein fra kinesisk hamster (CHO), viste 3 en statistisk signifikant økning i titer ved lineær regresjonsanalyse, 4 viste vedvarende eller forbigående topper og en pasient hadde begge deler, men ingen kliniske symptomer. Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot murint IgG, viste 10 en statistisk signifikant økning, 2 viste en vedvarende eller forbigående topp og en pasient hadde begge deler. Fire av disse pasientene rapporterte isolerte tilfeller av urtikaria, kløe, utslett og lett forhøyet eosinofiltall ved gjentatte eksponeringer for studieproduktet.

Overfølsomhet

Reaksjoner av allergisk type omfatter anafylakse og er blitt manifestert ved svimmelhet, parestesier, utslett, hetetokter, opphovning i ansiktet, urtikaria og pruritus.

Pediatrik populasjon

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatriske pasienter (PUP) og kateterrelaterte komplikasjoner ble det ikke registrert aldersspesifikke ulikheter i bivirkninger i de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: koagulasjonsfaktor VIII. ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrands faktor-komplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrands faktor) med forskjellige fysiologiske funksjoner. ADVATE inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein som er biologisk ekvivalent til faktor VIII glykoprotein funnet i humant plasma.

Octocog alfa er et glykoprotein som består av 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylmasse på 280 kD. Når det blir infundert i en pasient med hemofili, vil octocog alfa binde seg til endogent von Willebrands faktor i pasientens kretsløp. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer omdannelsen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin vil så omdanne fibrinogen til fibrin, og et blodkoagel kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig sykdom som innvirker på blodets koagulasjon på grunn av nedsatt nivå av faktor VIII-aktivitet, og resulterer i kraftige blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av tilfeldige eller kirurgiske traumer. Plasmanivået av faktor VIII økes ved substitusjonsbehandling, og det skapes dermed en midlertidig korrigering av faktor VIII-underskuddet og en korrigering av blødningstendensen.

Inhibitorutvikling

Immunogeniteten til ADVATE ble evaluert hos tidligere behandlede pasienter. Under kliniske forsøk med ADVATE hos 233 pediatriske og voksne pasienter [pediatriske pasienter (i alderen 0–16 år) og voksne pasienter (over 16 år)] med diagnose alvorlig hemofili A (faktor VIII < 1 %) og med tidligere eksponering for faktor VIII-konsentrater ≥ 150 dager for voksne og eldre barn og ≥ 50 dager for barn < 6 år, utviklet én pasient en lav titer-inhibitor (2,4 BE ved modifisert Bethesda-analyse) etter 26 eksponeringsdager for ADVATE. Oppfølgingsinhibitortester hos denne pasienten etter tilbaketrekking fra studien var negative. I alle studiene var gjennomsnittlig antall eksponeringsdager for ADVATE 97,0 eksponeringsdager per pasient (område 1 til 709) for tidligere behandlede pasienter. Total forekomst av all faktor VIII-inhibitorutvikling (lav eller høy) var 0,4 % (1 av 233).

I den fullførte ukontrollerte studie 060103 var det 16 av 45 (35,6 %) tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1 %) og minst 25 eksponeringsdager for FVIII-utviklede FVIII-inhibitorer: 7 (15,6 %) pasienter som utviklet høy titer-inhibitor og 9 (20 %) pasienter som utviklet lav titer-inhibitor, 1 av disse ble også klassifisert som en forbigående inhibitor.

Risikofaktorer knyttet til inhibitorutvikling i denne studien omfatter ikke-kaukasisk etnisitet, familiehistorie med inhibitorer og intensiv behandling med høy dose i løpet av de første 20 eksponeringsdagene. Hos de 20 pasientene som ikke hadde noen av disse risikofaktorene, var det ingen inhibitorutvikling.

Data for immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med inhibitorer er blitt innhentet. I en understudie av PUP-studie 060103 ble ITI-behandling hos 11 PUP-er dokumentert. Retrospektiv gjennomgåelse av journaler ble utført for 30 personer på ITI (studie 060703), og innhenting av registerdata pågår.

I studie 060201 ble to langsiktige behandlingsopplegg sammenlignet hos 53 tidligere behandlede pasienter: et individualisert farmakokinetisk styrt doseringsregime (innenfor et område på 20 til 80 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt med intervaller på 72 ± 6 timer, $n = 23$) sammenlignet med et standard profylaktisk doseringsregime (20 til 40 IE/kg med 48 ± 6 timers mellomrom, $n = 30$). Det farmakokinetisk styrt doseringsregimet (i henhold til en spesifikk formel) ble målrettet for å opprettholde bunnivå av faktor VIII ≥ 1 % i intervallet på 72 timer mellom doser. Dataene fra denne studien viser at de to profylaktiske doseringsregimene er sammenlignbare når det gjelder reduksjon av blødningfrekvens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADVATE i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i ”Immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII” og ”behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel)” (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE ble utført på tidligere behandlede pasienter med alvorlig til moderat alvorlig hemofili A (baseline faktor VIII ≤ 2 %). Analysene av plasmaprøvene ble utført i et laboratorium ved hjelp av en ett-trinns koagulasjonstest.

Totalt 195 personer med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %) gav farmakokinetiske parametere som var inkludert i det farmakokinetiske analysesettet per protokoll. Kategorier av disse analysene for småbarn (1 måned til < 2 år), barn (2 til < 5 år), eldre barn (5 til < 12 år), ungdommer (12 til < 18 år) og voksne (18 år og eldre) ble brukt til å oppsummere farmakokinetiske parametre, der alder ble definert som alderen ved tidspunktet for farmakokinetisk infusjon.

Tabell 3 Sammendrag av farmakokinetiske parametre for ADVATE per aldergruppe med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %)					
Parameter (middelverdi \pm standardavvik)	Småbarn (n = 5)	Barn (n = 30)	Eldre barn (n = 18)	Ungdommer (n = 33)	Voksne (n = 109)
Total AUC (IE \cdot t/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Justert inkrementell gjenvinning ved C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halveringstid (t)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maksimum plasma-konsentrasjon etter infusjon (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gjennomsnittlig residenstid (t)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribusjons-volum ved steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg \cdot t)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Beregnet som (C_{max} - baseline for faktor VIII) dividert med dosen i IE/kg, der C_{max} er den maksimale målte verdien av faktor VIII etter infusjon.

Sikkerhet og hemostatisk effekt av ADVATE i den pediatriske populasjonen er som hos voksne pasienter. Justert gjenvinning og terminal halveringstid ($t_{1/2}$) var omtrent 20 % lavere hos yngre barn (yngre enn 6 år) enn hos voksne, noe som delvis kan skyldes det kjente høyere plasmavolumet per kg kroppsvekt hos yngre pasienter.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for ADVATE på tidligere ubehandlede pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, lokal toksisitet og gentoksisitet.

En lokal toleranstudie med kaniner viste at ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner tolereres godt etter intravenøs administrasjon. Lettere forbigående rødhet ved administrasjonsstedet ble observert etter intraarteriell anvendelse og etter paravenøs administrasjon. Men ingen tilsvarende skadelige histopatologiske endringer s, kunne observeres, noe som indikerer at denne reaksjonen er forbigående.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol
Natriumklorid
Histidin
Trehalose
Kalsiumklorid
Trometamol
Polysorbat 80
Glutation (reduisert)

Oppløsningsmiddel

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering bør preparatet av mikrobiologiske hensyn brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er imidlertid vist for 3 timer ved 25 °C.

I løpet av holdbarhetstiden kan preparatet oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkelt periode som ikke overskrider 6 måneder. Sluttdatoen for 6 måneders oppbevaring ved romtemperatur bør angis på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap igjen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Oppbevar hetteglasset med produktet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Oppbevar den forseglede blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Både hetteglasset med pulver og hetteglasset med 2 ml oppløsningsmiddel er av type I-glass lukket med propp av klorbutylgummi. Produktet leveres i én av følgende konfigurasjoner:

- ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Hver pakning inneholder et hetteglass med pulver, et hetteglass som inneholder 2 ml oppløsningsmiddel, og et hjelpemiddel for rekonstituering (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning inneholder et bruksklart BAXJECT III-system i en forseglet blisterpakning (hetteglasset med pulver og hetteglasset med 2 ml oppløsningsmiddel er ferdigmontert med systemet for rekonstituering).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ADVATE skal administreres intravenøst etter rekonstituering av produktet.

Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller misfarging.

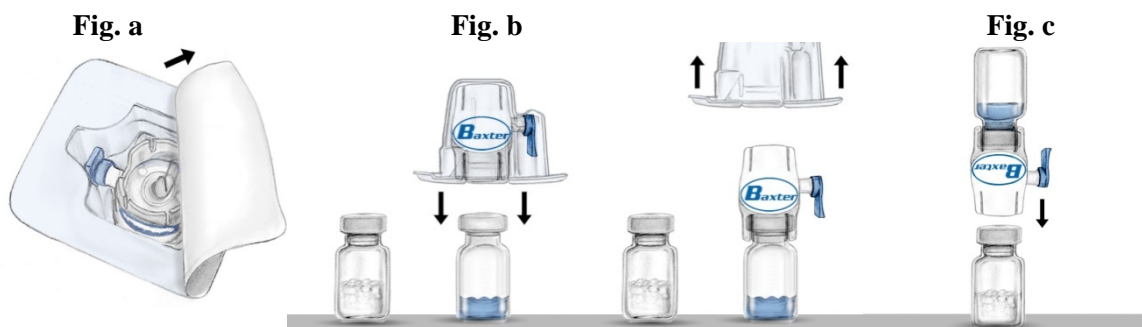
Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller har bunnfall.

- For administrasjon er det nødvendig å bruke en luer-lock-sprøyte.
- Administreres innen tre timer etter rekonstituering.
- Rekonstituert preparat må ikke oppbevares i kjøleskap.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Rekonstituering med BAXJECT II-utstyret

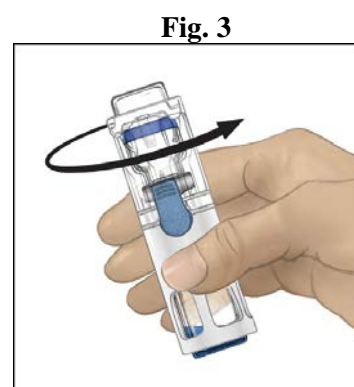
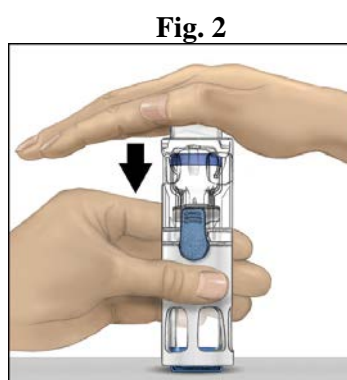
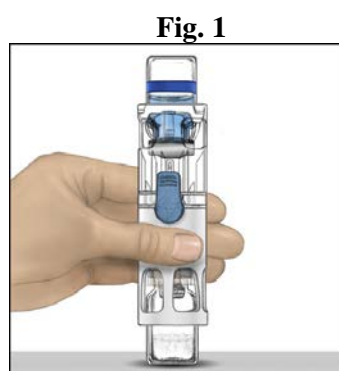
- Bruk kun vedlagte sterilt vann til injeksjonsvæsker og utstyret i pakningen til rekonstitueringen.
 - Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 - Aseptisk teknikk skal brukes.
1. Ta ADVATE hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsmiddel ut av kjøleskapet, hvis de fremdeles oppbevares i kjøleskap og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C – 25 °C).
 2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
 3. Fjern beskyttelsehettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsmiddel.
 4. Rengjør proppene med injeksjonstørkene. Plasser hetteglassene på en flat, ren overflate.
 5. Åpne pakken som inneholder BAXJECT II-utstyret ved å dra av papirlokket uten å komme i berøring med innsiden (Fig. A). Ikke ta utstyret ut av pakningen. Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 6. Snu pakningen rundt, og sett spissen av klar plast inn gjennom gummiproppen til oppløsningsmidlet. Ta tak i kanten på pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II-utstyret (Fig. B). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-utstyret.
 7. For rekonstituering skal kun det vedlagte sterile vannet til injeksjonsvæsker og det vedlagte rekonstrueringsutstyret brukes. Med BAXJECT II koblet til hetteglasset med oppløsningsmidlet, snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsmidlet kommer øverst på utstyret. Sett den hvite spissen av plast inn gjennom gummiproppen til hetteglasset med ADVATE-pulver. Vakuemet vil trekke oppløsningsmidlet inn i hetteglasset med ADVATE-pulver (Fig. c).
 8. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Rekonstituering med BAXJECT III-systemet

- Skal ikke brukes dersom lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen.

1. Hvis produktet fremdeles oppbevares i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og oppløsningsmiddel ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
3. Åpne ADVATE-pakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Plasser ADVATE på et flatt underlag med hetteglasset med fortynningsmiddel øverst (Fig. 1). Hetteglasset med fortynningsmiddel har en blå stripe. Ikke fjern den blå hetten før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold ADVATE i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og press bestemt ned på hetteglasset med fortynningsmiddel med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og fortynningsmiddelet strømmer inn i ADVATE-hetteglasset (Fig. 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
6. Bekreft at overføringen av fortynningsmiddelet er fullført. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Administrasjon

Bruk aseptisk teknikk

Legemidler til parenteral bruk skal inspiseres for partikler før administrasjon når oppløsningen og beholderen gjør dette mulig. Kun en klar og fargeløs oppløsning skal brukes.

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II / BAXJECT III. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover.

3. Koble fra sprøyten.
4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten. Injiser intravenøst. Oppløsningen skal administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, ikke mer enn 10 ml per minutt. Pulsfrekvensen skal måles før og under administrasjon av ADVATE. Dersom det oppstår en betydelig pulsøkning, vil en reduksjon av administrasjonshastigheten eller en pause i injeksjonen vanligvis føre til at symptomene forsvinner umiddelbart (se avsnittene 4.4 og 4.8).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/009
EU/1/03/271/019

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 2. mars 2004
Dato for siste fornyelse: 2. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1500 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE inneholder omtrent 750 IE per ml human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa etter rekonstituering.

Potensen (Internasjonale Enheter) bestemmes ved å bruke Den europeiske farmakopés kromogene test. Den spesifikke aktiviteten for ADVATE er omtrent 4000–10000 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA)) er et rensert protein som har 2332 aminosyrer. Det er produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i eggceller fra kinesisk hamster (CHO-celler). Tilberedt uten tilsetning av noen (eksogene) human- eller dyrederiverte proteiner i cellekulturprosessen, rensingen eller i den endelige formuleringen.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til gulhvitt, lettsmuldrende pulver.

Oppløsning: Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). ADVATE er indisert for alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes under ledelse av en lege med erfaring i behandling av hemofili og med mulighet for gjenopplivning umiddelbart tilgjengelig i tilfelle anafylakse.

Dosering

Doseringen og varigheten av substitusjonsbehandlingen avhenger av hvor alvorlig faktor VIII-mangelen er, samt lokaliseringen og omfanget av blødningen og av pasientens kliniske tilstand.

Antall enheter for faktor VIII angis i Internasjonale Enheter (IE), som er relatert til WHO-standarden for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktiviteten i plasma blir uttrykt enten som et prosenttall (relatert til normalt humant plasma) eller i IE (relatert til den internasjonale standarden for faktor VIII i plasma).

Én Internasjonal Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet er ekvivalent til mengden faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Symptomatisk behandling

Beregning av den nødvendige dosen faktor VIII er basert på empiriske data som viser at 1 IE faktor VIII per kg kroppsvekt hever aktiviteten av faktor VIII i plasma med 2 IE/dl. Den nødvendige dosen blir bestemt ved hjelp av følgende formel:

$$\text{Nødvendige enheter (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\%)} \times 0,5$$

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabell 1 kan benyttes som hjelp til doseringen ved blødningsepisoder og kirurgi:

Tabell 1 Veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi		
Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
<i>Større</i>	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen og administrasjonshyppigheten skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

I løpet av behandlingen anbefales det, på passende måte, å bestemme faktor VIII-nivået i plasma som en veiledning for dosering og frekvens av gjentatte injeksjoner. Spesielt i tilfeller med større kirurgiske intervensjoner er en presis overvåking av substitusjonsbehandlingen ved hjelp av måling av aktiviteten til faktor VIII i plasma helt nødvendig. Det kan være individuelle forskjeller med hensyn til responsen på faktor VIII både ved at tilheling *in vivo* oppnås ved forskjellige nivåer og ved forskjellige halveringstider.

Profylakse

Ved langvarig profylakse mot blødninger hos pasienter med alvorlig hemofili A er den normale doseringen 20 til 40 IE faktor VIII per kg kroppsvekt i intervaller på 2 til 3 dager.

Pediatrik populasjon

For symptomatisk behandling avviker ikke dosene hos pediatriske pasienter (0 til 18 år) fra voksne pasienter. Hos pasienter under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger i uken til profylaktisk behandling.

Bruk av 2 ml oppløsning er ikke dokumentert for pediatriske pasienter < 2 års alder.

Administrasjonsmåte

ADVATE skal administreres intravenøst. Dersom administreringen gjøres av ikke-helsepersonell, er passende opplæring nødvendig.

Administrasjonshastigheten skal tilpasses for å sikre at det føles behagelig for pasienten, opptil et maksimum på 10 ml/minutt.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor mus- eller hamsterproteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type, inkludert anafylakse, er blitt rapportert for ADVATE. Preparatet inneholder spor av proteiner fra mus og hamster. Dersom symptomer på overfølsomhet inntreffer, skal pasientene anbefales å avbryte bruken av preparatet omgående og kontakte lege. Pasienter skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi.

Ved tilfelle av sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk iverksettes.

På grunn av reduksjon i injeksjonsvolumet for ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner er det mindre tid til å reagere med å stoppe injeksjonen hvis hypersensitivitetsreaksjoner inntreffer. Derfor tilrådes det å utvise forsiktighet under injeksjon av ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner, spesielt hos barn.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Hos pasienter som utvikler inhibitorer mot faktor VIII, kan tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter. Risikoen for utvikling av inhibitorer er korrelert til graden av eksponering for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 20 eksponeringsdagene, og til andre genetiske faktorer og miljøfaktorer. I sjeldne tilfeller kan inhibitorer utvikles etter de første 100 eksponeringsdagene.

Tilfeller av tilbakekomst av inhibitorer (lav titer) er observert etter bytte fra et faktor VIII-produkt til et annet hos tidligere behandlede pasienter med mer enn 100 eksponeringsdager og som har en

tidligere historie med inhibitorutvikling. Derfor anbefales det å overvåke alle pasienter nøye for dannelse av inhibitorer hver gang det byttes produkt.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av passende kliniske observasjoner og laboratorietester. Dersom den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal en test utføres for å bestemme om en faktor VIII-inhibitor er tilstede. Hos pasienter med høye inhibitornivåer kan substitusjonsbehandling med faktor VIII være uten ønsket virkning, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av pasienter med hemofili og inhibitorer mot faktor VIII.

Feil bruk av ADVATE

For ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner kan feil bruk (intraarterielt eller paravenøst) føre til milde, kortvarige reaksjoner på injeksjonsstedet, som blåmerker og erytem.

Kateterrelaterte komplikasjoner ved behandling

Hvis det kreves en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, tas i betraktning.

Hjelpestoffrelaterte hensyn

Etter rekonstituering inneholder dette legemidlet 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom pasienten og batchen med legemiddelprodukt.

Pediatrik populasjon:

De nevnte advarslene og forholdsreglene gjelder for både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er utført med ADVATE.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført med faktor VIII. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili A hos kvinner er det ingen erfaring med bruk av faktor VIII under graviditet og amming. Derfor skal faktor VIII kun brukes under graviditet og amming hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og håndtere maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske studier med ADVATE omfattet 418 personer med minst én eksponering for ADVATE som rapporterte om totalt 93 bivirkninger. De bivirkningene som oppstod med høyest hyppighet, var utvikling av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer), hodepine og feber.

Hypersensitivitet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på infusjonsstedet, frysninger, rødme, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, hvesing) er observert sjelden og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av antistoffer mot proteiner fra mus og/eller hamster med relaterte hypersensitivitetsreaksjoner kan observeres.

Pasienter med hemofili A kan utvikle nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII. Hvis slike inhibitorer oppstår, vil tilstanden manifestere seg selv som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte et spesialisert hemofilisenter.

Tabellmessig oversikt over bivirkninger

Følgende tabell 2 angir frekvensen av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontan rapportering. Tabellen er i samsvar med MedDRAs organklassesystem og foretrukket termnivå.

Frekvenskategorier er definert i henhold til den følgende konvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering angis bivirkninger etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklassesystem	Bivirkning	Frekvens^a
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influenza	Mindre vanlige
	Laryngitt	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII-inhibering	Vanlige
	Lymfangitt	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
	Overfølsomhet ^c	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet	Mindre vanlige
	Svekket hukommelse	Mindre vanlige
	Synkope	Mindre vanlige
	Skjelving	Mindre vanlige
	Migrene	Mindre vanlige
	Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Øyebetennelse	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hematom	Mindre vanlige
	Hetetokter	Mindre vanlige
	Blekhhet	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Mindre vanlige
	Smerte i øvre del av buken	Mindre vanlige
	Kvalme	Mindre vanlige
	Brekninger	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe	Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige
	Økt svetting	Mindre vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Vanlige
	Perifert ødem	Mindre vanlige
	Brystsmerte	Mindre vanlige
	Ubehag i brystet	Mindre vanlige
	Frysninger	Mindre vanlige
	Unormal følelse	Mindre vanlige
	Hematom på punksjonssted	Mindre vanlige
	Utmattelse	Ikke kjent
Reaksjon på injeksjonssted	Ikke kjent	

Tabell 2 Frekvens av bivirkninger i kliniske forsøk og fra spontane rapporter		
MedDRA Standard organklasser	Bivirkning	Frekvens^a
	Sykdomsfølelse	Ikke kjent
Undersøkelser	Økt antall monocytter	Mindre vanlige
	Nedsatt nivå av koagulasjonsfaktor VIII ^b	Mindre vanlige
	Nedsatt hematokrit	Mindre vanlige
	Unormale laboratorieprøver	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Komplikasjon etter prosedyre	Mindre vanlige
	Blødning etter prosedyre	Mindre vanlige
	Reaksjon på prosedyrested	Mindre vanlige

- a) Beregnet på grunnlag av totalt antall pasienter som fikk ADVATE (418).
- b) Den uventede nedgangen i nivå av koagulasjonsfaktor VIII forekom hos én pasient under kontinuerlig infusjon av ADVATE etter kirurgi (postoperativt dag 10–14). Hemostase ble opprettholdt hele tiden under denne perioden, og både plasmanivå og clearance av faktor VIII gikk tilbake til passende nivå innen postoperativ dag 15. Faktor VIII-inhibitortester som ble utført etter at den kontinuerlige infusjonen var ferdig og ved endt studie, var negative.
- c) Bivirkning forklart i delen under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Inhibitorutvikling

Inhibitorutvikling hos tidligere behandlede pasienter og hos tidligere ubehandlede pasienter er rapportert. For informasjon, se pkt. 5.1 (Farmakologiske egenskaper) og 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler).

Bivirkninger som er spesifikke for rester fra produksjonsprosessen

Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot eggcelleprotein fra kinesisk hamster (CHO), viste 3 en statistisk signifikant økning i titer ved lineær regresjonsanalyse, 4 viste vedvarende eller forbigående topper og en pasient hadde begge deler, men ingen kliniske symptomer. Av de 229 behandlede pasientene som ble undersøkt for antistoffer mot murint IgG, viste 10 en statistisk signifikant økning, 2 viste en vedvarende eller forbigående topp og en pasient hadde begge deler. Fire av disse pasientene rapporterte isolerte tilfeller av urtikaria, kløe, utslett og lett forhøyet eosinofiltall ved gjentatte eksponeringer for studieproduktet.

Overfølsomhet

Reaksjoner av allergisk type omfatter anafylakse og er blitt manifestert ved svimmelhet, parestesier, utslett, hetetokter, opphovning i ansiktet, urtikaria og pruritus.

Pediatrik populasjon

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatrike pasienter (PUP) og kateterrelaterte komplikasjoner ble det ikke registrert aldersspesifikke ulikheter i bivirkninger i de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika: koagulasjonsfaktor VIII. ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrands faktor-komplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrands faktor) med forskjellige fysiologiske funksjoner. ADVATE inneholder rekombinant koagulasjonsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein som er biologisk ekvivalent til faktor VIII glykoprotein funnet i humant plasma.

Octocog alfa er et glykoprotein som består av 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylmasse på 280 kD. Når det blir infundert i en pasient med hemofili, vil octocog alfa binde seg til endogent von Willebrands faktor i pasientens kretsløp. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer omdannelsen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin vil så omdanne fibrinogen til fibrin, og et blodkoagel kan dannes. Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig sykdom som innvirker på blodets koagulasjon på grunn av nedsatt nivå av faktor VIII-aktivitet, og resulterer i kraftige blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som et resultat av tilfeldige eller kirurgiske traumer. Plasmanivået av faktor VIII økes ved substitusjonsbehandling, og det skapes dermed en midlertidig korrigering av faktor VIII-underskuddet og en korrigering av blødningstendensen.

Inhibitorutvikling

Immunogeniteten til ADVATE ble evaluert hos tidligere behandlede pasienter. Under kliniske forsøk med ADVATE hos 233 pediatriske og voksne pasienter [pediatriske pasienter (i alderen 0–16 år) og voksne pasienter (over 16 år)] med diagnose alvorlig hemofili A (faktor VIII < 1 %) og med tidligere eksponering for faktor VIII-konsentrater ≥ 150 dager for voksne og eldre barn og ≥ 50 dager for barn < 6 år, utviklet én pasient en lav titer-inhibitor (2,4 BE ved modifisert Bethesda-analyse) etter 26 eksponeringsdager for ADVATE. Oppfølgingsinhibitortester hos denne pasienten etter tilbaketrekking fra studien var negative. I alle studiene var gjennomsnittlig antall eksponeringsdager for ADVATE 97,0 eksponeringsdager per pasient (område 1 til 709) for tidligere behandlede pasienter. Total forekomst av all faktor VIII-inhibitorutvikling (lav eller høy) var 0,4 % (1 av 233).

I den fullførte ukontrollerte studie 060103 var det 16 av 45 (35,6 %) tidligere ubehandlede pasienter med alvorlig hemofili A (FVIII < 1 %) og minst 25 eksponeringsdager for FVIII-utviklede FVIII-inhibitorer: 7 (15,6 %) pasienter som utviklet høy titer-inhibitor og 9 (20 %) pasienter som utviklet lav titer-inhibitor, 1 av disse ble også klassifisert som en forbigående inhibitor.

Risikofaktorer knyttet til inhibitorutvikling i denne studien omfatter ikke-kaukasisk etnisitet, familiehistorie med inhibitorer og intensiv behandling med høy dose i løpet av de første 20 eksponeringsdagene. Hos de 20 pasientene som ikke hadde noen av disse risikofaktorene, var det ingen inhibitorutvikling.

Data for immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med inhibitorer er blitt innhentet. I en understudie av PUP-studie 060103 ble ITI-behandling hos 11 PUP-er dokumentert. Retrospektiv gjennomgåelse av journaler ble utført for 30 personer på ITI (studie 060703), og innhenting av registerdata pågår.

I studie 060201 ble to langsiktige behandlingsopplegg sammenlignet hos 53 tidligere behandlede pasienter: et individualisert farmakokinetisk styrt doseringsregime (innenfor et område på 20 til 80 IE av faktor VIII per kg kroppsvekt med intervaller på 72 ± 6 timer, $n = 23$) sammenlignet med et standard profylaktisk doseringsregime (20 til 40 IE/kg med 48 ± 6 timers mellomrom, $n = 30$). Det farmakokinetisk styrt doseringsregimet (i henhold til en spesifikk formel) ble målrettet for å opprettholde bunnivå av faktor VIII ≥ 1 % i intervallet på 72 timer mellom doser. Dataene fra denne studien viser at de to profylaktiske doseringsregimene er sammenlignbare når det gjelder reduksjon av blødningfrekvens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADVATE i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) i ”Immuntoleranseinduksjon (ITI) hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel) som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII” og ”behandling og profylakse av blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel)” (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE ble utført på tidligere behandlede pasienter med alvorlig til moderat alvorlig hemofili A (baseline faktor VIII ≤ 2 %). Analysene av plasmaprøvene ble utført i et laboratorium ved hjelp av en ett-trinns koagulasjonstest.

Totalt 195 personer med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %) gav farmakokinetiske parametere som var inkludert i det farmakokinetiske analysesettet per protokoll. Kategorier av disse analysene for småbarn (1 måned til < 2 år), barn (2 til < 5 år), eldre barn (5 til < 12 år), ungdommer (12 til < 18 år) og voksne (18 år og eldre) ble brukt til å oppsummere farmakokinetiske parametre, der alder ble definert som alderen ved tidspunktet for farmakokinetisk infusjon.

Tabell 3 Sammendrag av farmakokinetiske parametre for ADVATE per aldergruppe med alvorlig hemofili A (baseline for faktor VIII < 1 %)					
Parameter (middelverdi \pm standardavvik)	Småbarn (n = 5)	Barn (n = 30)	Eldre barn (n = 18)	Ungdommer (n = 33)	Voksne (n = 109)
Total AUC (IE \cdot t/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Justert inkrementell gjenvinning ved C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halveringstid (t)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maksimum plasma-konsentrasjon etter infusjon (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gjennomsnittlig residenstid (t)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribusjons-volum ved steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg \cdot t)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^{a)} Beregnet som (C_{max} - baseline for faktor VIII) dividert med dosen i IE/kg, der C_{max} er den maksimale målte verdien av faktor VIII etter infusjon.

Sikkerhet og hemostatisk effekt av ADVATE i den pediatrike populasjonen er som hos voksne pasienter. Justert gjenvinning og terminal halveringstid (t_{1/2}) var omtrent 20 % lavere hos yngre barn (yngre enn 6 år) enn hos voksne, noe som delvis kan skyldes det kjente høyere plasmavolumet per kg kroppsvekt hos yngre pasienter.

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for ADVATE på tidligere ubehandlede pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet, toksisitetstester ved gjentatt dosering, lokal toksisitet og gentoksisitet.

En lokal toleransestudie med kaniner viste at ADVATE rekonstituert i 2 ml sterilisert vann for injeksjoner tolereres godt etter intravenøs administrasjon. Lettere forbigående rødhet ved administrasjonsstedet ble observert etter intraarteriell anvendelse og etter paravenøs administrasjon. Men ingen tilsvarende skadelige histopatologiske endringer s, kunne observeres, noe som indikerer at denne reaksjonen er forbigående.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol
Natriumklorid
Histidin
Trehalose
Kalsiumklorid
Trometamol
Polysorbat 80
Glutation (reduisert)

Oppløsningsmiddel

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende forlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering bør preparatet av mikrobiologiske hensyn brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er imidlertid vist for 3 timer ved 25 °C.

I løpet av holdbarhetstiden kan preparatet oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkelt periode som ikke overskrider 6 måneder. Sluttdatoen for 6 måneders oppbevaring ved romtemperatur bør angis på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap igjen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Oppbevar hetteglasset med produktet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Oppbevar den forseglede blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Både hetteglasset med pulver og hetteglasset med 2 ml oppløsningsmiddel er av type I-glass lukket med propp av klorbutylgummi. Produktet leveres i én av følgende konfigurasjoner:

- ADVATE med BAXJECT II-utstyr: Hver pakning inneholder et hetteglass med pulver, et hetteglass som inneholder 2 ml oppløsningsmiddel, og et hjelpemiddel for rekonstituering (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning inneholder et bruksklart BAXJECT III-system i en forseglet blisterpakning (hetteglasset med pulver og hetteglasset med 2 ml oppløsningsmiddel er ferdigmontert med systemet for rekonstituering).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ADVATE skal administreres intravenøst etter rekonstituering av produktet.

Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller misfarging.

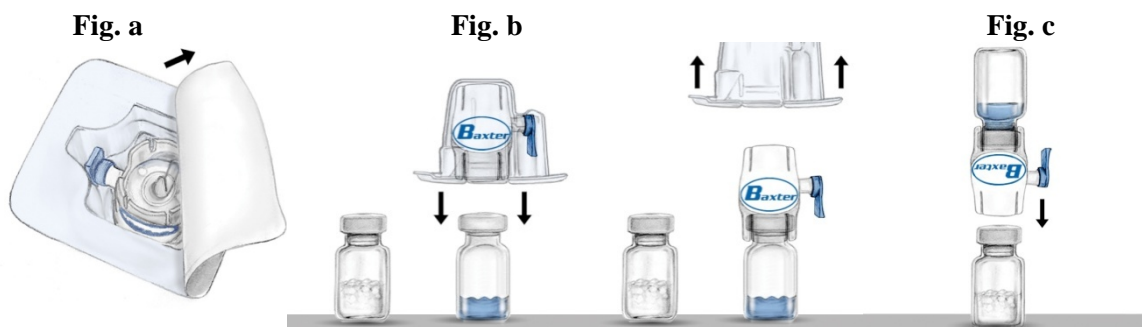
Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Ikke bruk oppløsninger som er uklare eller har bunnfall.

- For administrasjon er det nødvendig å bruke en luer-lock-sprøyte.
- Administreres innen tre timer etter rekonstituering.
- Rekonstituert preparat må ikke oppbevares i kjøleskap.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Rekonstituering med BAXJECT II-utstyret

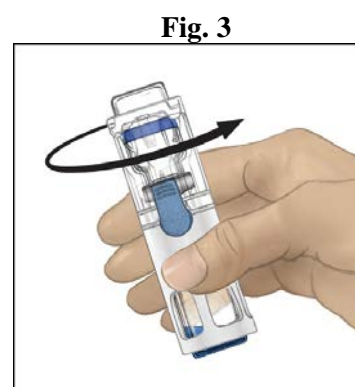
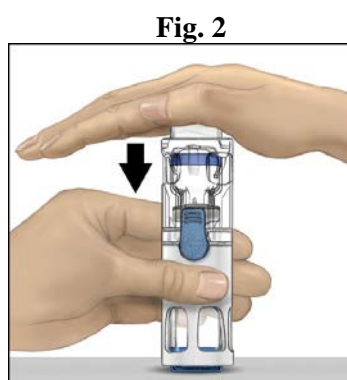
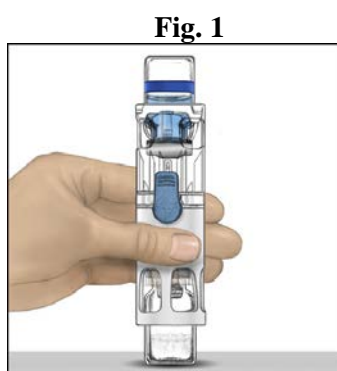
- Bruk kun vedlagte sterilt vann til injeksjonsvæsker og utstyret i pakningen til rekonstitueringen.
 - Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 - Aseptisk teknikk skal brukes.
1. Ta ADVATE hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsmiddel ut av kjøleskapet, hvis de fremdeles oppbevares i kjøleskap og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C – 25 °C).
 2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
 3. Fjern beskyttelsehettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsmiddel.
 4. Rengjør proppene med injeksjonstørkene. Plasser hetteglassene på en flat, ren overflate.
 5. Åpne pakken som inneholder BAXJECT II-utstyret ved å dra av papirlokket uten å komme i berøring med innsiden (Fig. A). Ikke ta utstyret ut av pakningen. Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 6. Snu pakningen rundt, og sett spissen av klar plast inn gjennom gummiproppen til oppløsningsmidlet. Ta tak i kanten på pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II-utstyret (Fig. B). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-utstyret.
 7. For rekonstituering skal kun det vedlagte sterile vannet til injeksjonsvæsker og det vedlagte rekonstrueringsutstyret brukes. Med BAXJECT II koblet til hetteglasset med oppløsningsmidlet, snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsmidlet kommer øverst på utstyret. Sett den hvite spissen av plast inn gjennom gummiproppen til hetteglasset med ADVATE-pulver. Vakuemet vil trekke oppløsningsmidlet inn i hetteglasset med ADVATE-pulver (Fig. c).
 8. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Rekonstituering med BAXJECT III-systemet

- Skal ikke brukes dersom lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen.

1. Hvis produktet fremdeles oppbevares i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og oppløsningsmiddel ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
3. Åpne ADVATE-pakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Plasser ADVATE på et flatt underlag med hetteglasset med fortynningsmiddel øverst (Fig. 1). Hetteglasset med fortynningsmiddel har en blå stripe. Ikke fjern den blå hetten før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold ADVATE i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og press bestemt ned på hetteglasset med fortynningsmiddel med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og fortynningsmiddelet strømmer inn i ADVATE-hetteglasset (Fig. 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
6. Bekreft at overføringen av fortynningsmiddelet er fullført. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Administrasjon

Bruk aseptisk teknikk

Legemidler til parenteral bruk skal inspiseres for partikler før administrasjon når oppløsningen og beholderen gjør dette mulig. Kun en klar og fargeløs oppløsning skal brukes.

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II / BAXJECT III. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover.

3. Koble fra sprøyten.
4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten. Injiser intravenøst. Oppløsningen skal administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, ikke mer enn 10 ml per minutt. Pulsfrekvensen skal måles før og under administrasjon av ADVATE. Dersom det oppstår en betydelig pulsøkning, vil en reduksjon av administrasjonshastigheten eller en pause i injeksjonen vanligvis føre til at symptomene forsvinner umiddelbart (se avsnittene 4.4 og 4.8).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/010
EU/1/03/271/020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 2. mars 2004
Dato for siste fornyelse: 2. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

Baxalta Manufacturing Sàrl
Route de Pierre-à-Bot 111
CH-2000 Neuchâtel
Sveits

Baxalta Manufacturing SARL
Singapore Branch
2A Woodlands Industrial Park D Street 2
Singapore 737779
Singapore

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlige for batch release

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg 1: Preparatomtale, pkt. 4.2)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (BAXJECT II-UTSTYR)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 250 IE octocog alfa, omtrent 50 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 250 IE octocog alfa, 1 hetteglass med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, 1 BAXJECT II-utstyr.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 250

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 250 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 IE octocog alfa

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 250 IE octocog alfa, omtrent 50 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 250 IE octocog alfa og 1 hetteglass med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ferdigmontert i BAXJECT III-system.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/011

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 250

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 250 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.
Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og 5 ml oppløsningsmiddel ferdigmontert i BAXJECT III-system.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

MONTERINGSETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)

1. NAVN PÅ LEGEMIDDEL

ADVATE 250

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

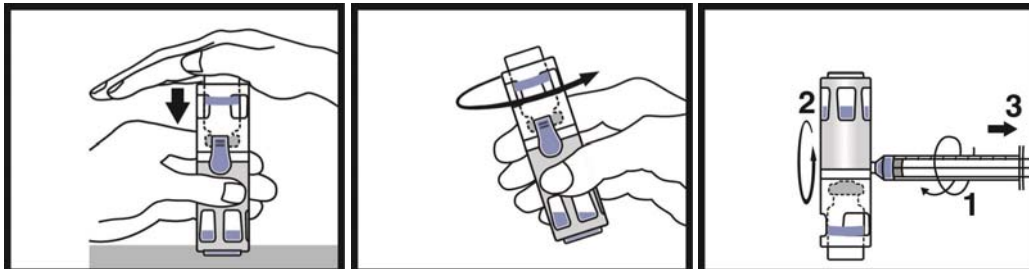
3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 250

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (BAXJECT II-UTSTYR)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 500 IE octocog alfa, omtrent 100 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (redusert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 500 IE octocog alfa, 1 hetteglass med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, 1 BAXJECT II-utstyr.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 500

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 IE octocog alfa

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 500 IE octocog alfa, omtrent 100 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 500 IE octocog alfa og 1 hetteglass med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ferdigmontert i BAXJECT III-system.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 500

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.
Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og 5 ml oppløsningsmiddel ferdigmontert i BAXJECT III-system.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

MONTERINGSETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)

1. NAVN PÅ LEGEMIDDEL

ADVATE 500

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

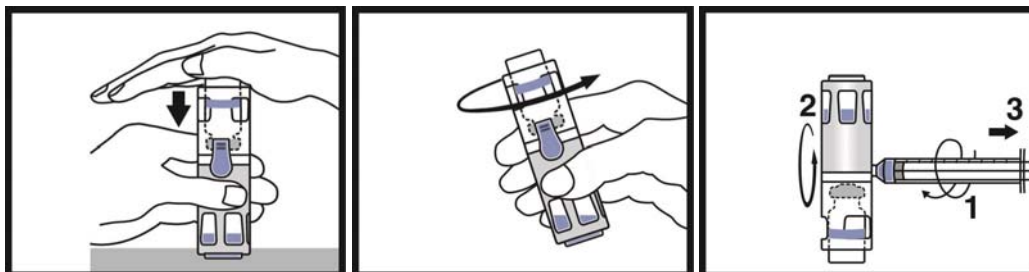
3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 500

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (BAXJECT II-UTSTYR)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 1000 IE octocog alfa, omtrent 200 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 1000 IE octocog alfa, 1 hetteglass med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, 1 BAXJECT II-utstyr.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 1000

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 1000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1000 IE octocog alfa

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 1000 IE octocog alfa, omtrent 200 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 1000 IE octocog alfa og 1 hetteglass med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ferdigmontert i BAXJECT III-system.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/013

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 1000

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.
Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og 5 ml oppløsningsmiddel ferdigmontert i BAXJECT III-system.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

MONTERINGSETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)

1. NAVN PÅ LEGEMIDDEL

ADVATE 1000

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

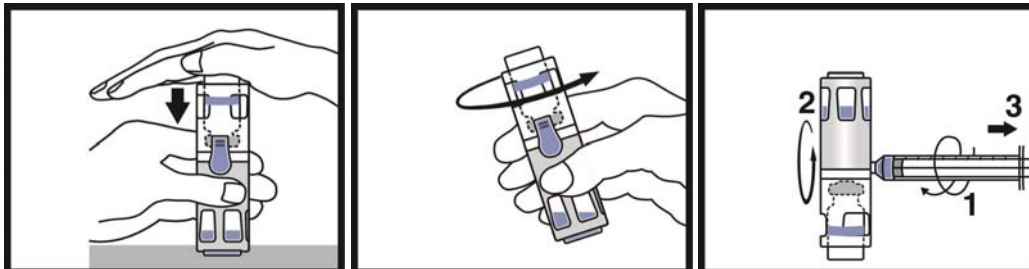
3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 1000

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (BAXJECT II-UTSTYR)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 1500 IE octocog alfa, omtrent 300 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 1500 IE octocog alfa, 1 hetteglass med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, 1 BAXJECT II-utstyr.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 1500

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 1500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1500 IE octocog alfa

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 1500 IE octocog alfa, omtrent 300 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 1500 IE octocog alfa og 1 hetteglass med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ferdigmontert i BAXJECT III-system.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/014

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 1500

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.
Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og 5 ml oppløsningsmiddel ferdigmontert i BAXJECT III-system.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

MONTERINGSETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)

1. NAVN PÅ LEGEMIDDEL

ADVATE 1500

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

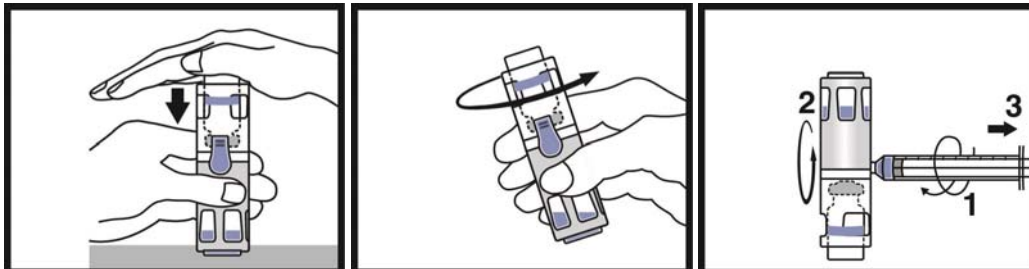
3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 1500

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (BAXJECT II-UTSTYR)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 2000 IE octocog alfa, omtrent 400 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (redusert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 2000 IE octocog alfa, 1 hetteglass med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, 1 BAXJECT II-utstyr.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 2000

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 2000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2000 IE octocog alfa

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 2000 IE octocog alfa, omtrent 400 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 2000 IE octocog alfa og 1 hetteglass med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ferdigmontert i BAXJECT III-system.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/015

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 2000

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 2000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.
Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og 5 ml oppløsningsmiddel ferdigmontert i BAXJECT III-system.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

MONTERINGSETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)

1. NAVN PÅ LEGEMIDDEL

ADVATE 2000

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

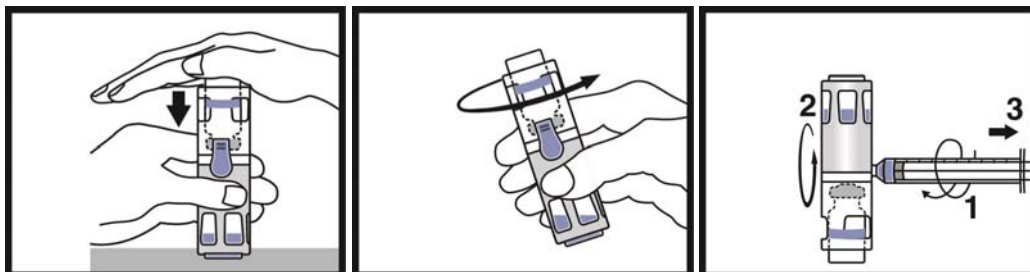
3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 2000

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (BAXJECT II-UTSTYR)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 3000 IE octocog alfa, omtrent 600 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (redusert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 3000 IE octocog alfa, 1 hetteglass med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, 1 BAXJECT II-utstyr.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 3000

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 3000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3000 IE octocog alfa

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 3000 IE octocog alfa, omtrent 600 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 3000 IE octocog alfa og 1 hetteglass med 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ferdigmontert i BAXJECT III-system.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/016

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 3000

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 3000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.
Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og 5 ml oppløsningsmiddel ferdigmontert i BAXJECT III-system.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

MONTERINGSETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)

1. NAVN PÅ LEGEMIDDEL

ADVATE 3000

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

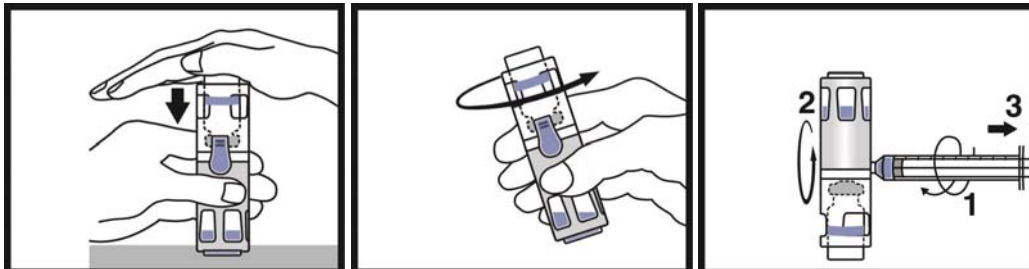
3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 3000

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 250 IE octocog alfa, omtrent 125 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 250 IE octocog alfa, 1 hetteglass med 2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, 1 BAXJECT II-utstyr.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 250

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 250 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 IE octocog alfa

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 250 IE octocog alfa, omtrent 125 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 250 IE octocog alfa og 1 hetteglass med 2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ferdigmontert i BAXJECT III-system.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/017

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 250

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 250 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.
Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og 2 ml oppløsningsmiddel ferdigmontert i BAXJECT III-system.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

MONTERINGSETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)

1. NAVN PÅ LEGEMIDDEL

ADVATE 250

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

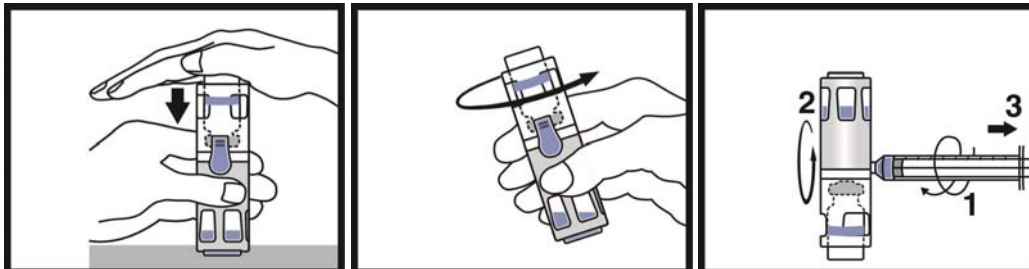
3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 250

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 500 IE octocog alfa, omtrent 250 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 500 IE octocog alfa, 1 hetteglass med 2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, 1 BAXJECT II-utstyr.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 500

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 IE octocog alfa

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 500 IE octocog alfa, omtrent 250 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 500 IE octocog alfa og 1 hetteglass med 2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ferdigmontert i BAXJECT III-system.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/018

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 500

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.
Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og 2 ml oppløsningsmiddel ferdigmontert i BAXJECT III-system.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

MONTERINGSETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)

1. NAVN PÅ LEGEMIDDEL

ADVATE 500

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

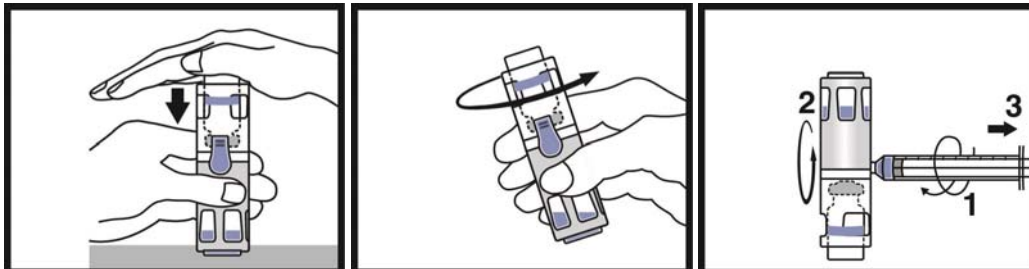
3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 500

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 1000 IE octocog alfa, omtrent 500 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (reduisert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 1000 IE octocog alfa, 1 hetteglass med 2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, 1 BAXJECT II-utstyr.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 1000

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 1000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1000 IE octocog alfa

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 1000 IE octocog alfa, omtrent 500 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (redusert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 1000 IE octocog alfa og 1 hetteglass med 2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ferdigmontert i BAXJECT III-system.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/019

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 1000

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.
Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og 2 ml oppløsningsmiddel ferdigmontert i BAXJECT III-system.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

MONTERINGSETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)

1. NAVN PÅ LEGEMIDDEL

ADVATE 1000

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

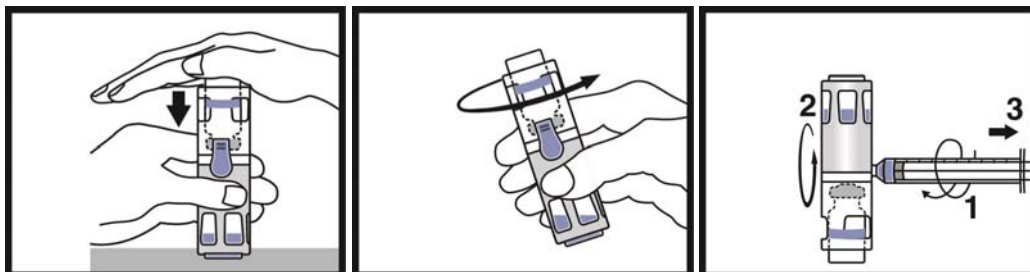
3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 1000

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 1500 IE octocog alfa, omtrent 750 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (redusert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 1500 IE octocog alfa, 1 hetteglass med 2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, 1 BAXJECT II-utstyr.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 1500

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 1500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1500 IE octocog alfa

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT II-UTSTYR)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 1500 IE octocog alfa, omtrent 750 IE/ml etter rekonstituering.
Spesifikk aktivitet: omtrent 4000–10000 IE/mg protein

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80, glutation (redusert).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med 1500 IE octocog alfa og 1 hetteglass med 2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ferdigmontert i BAXJECT III-system.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Slutt på 6 måneders periode, hvis oppbevart i romtemperatur:
Må ikke brukes etter utløpsdatoen.

Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Baxter AG
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/271/020

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADVATE 1500

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Octocog alfa

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

Intravenøs bruk, etter rekonstituering.
Bruk umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.
Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og 2 ml oppløsningsmiddel ferdigmontert i BAXJECT III-system.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPAKNINGER
ELLER STRIMLER**

MONTERINGSETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)

1. NAVN PÅ LEGEMIDDEL

ADVATE 1500

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter AG

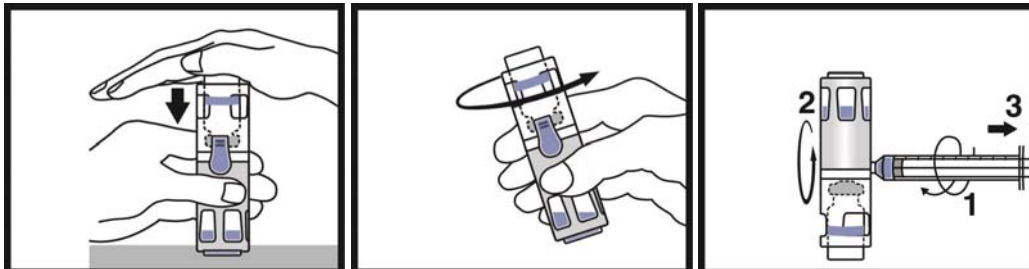
3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL PULVERET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADVATE 1500

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT TIL OPPLØSNINGSMIDLET (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ADVATE 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt legen din.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt legen din dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ADVATE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADVATE
3. Hvordan du bruker ADVATE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADVATE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ADVATE er og hva det brukes mot

ADVATE inneholder den aktive substansen octocog alfa, human koagulasjonsfaktor VIII produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi. Faktor VIII er nødvendig for at blodet skal levre seg og stoppe blødninger. Hos pasienter med hemofili A (medfødt mangel på faktor VIII) mangler eller fungerer dette dårlig.

ADVATE blir brukt til behandling og forebygging av blødninger hos pasienter i alle aldersgrupper med hemofili A (en arvelig blødersykdom som skyldes mangel på faktor VIII).

ADVATE tilberedes uten tillegg av noen humane- eller dyrederiverte proteiner i hele produksjonsprosessen.

2. Hva du må vite før du bruker ADVATE

Bruk ikke ADVATE

- dersom du er allergisk overfor octocog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor mus- eller hamsterproteiner.

Spør legen din dersom du er usikker på dette.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du bruker ADVATE. Du bør informere legen din dersom du tidligere er blitt behandlet med faktor VIII-preparater, spesielt hvis du utviklet inhibitorer, siden det kan være en

høyere risiko for at det skjer igjen. Inhibitorer er hemmende antistoffer mot faktor VIII, som reduserer evnen ADVATE har til å hindre eller kontrollere blødninger. Utvikling av inhibitorer er en kjent komplikasjon i behandlingen av hemofili A. Si ifra til legen din umiddelbart dersom blødningen din ikke kan kontrolleres med ADVATE.

Det er en risiko for at du kan oppleve en anafylaktisk reaksjon (en alvorlig, plutselig allergisk reaksjon) på ADVATE. Du bør være klar over de tidlige tegnene på allergiske reaksjoner slik som utslett, elveblest, blemmer, generell kløe, hevelse av lepper og tunge, pusteproblemer, hvesing, tetthet i brystet, generell følelse av uvelhet og svimmelhet. Disse symptomene kan innebære et tidlig symptom på et anafylaktisk sjokk, manifestasjoner kan i tillegg inkludere ekstrem svimmelhet, bevisstløshet og ekstreme pusteproblemer.

Hvis noen av disse symptomene oppstår, må du stanse injeksjonen umiddelbart og kontakte legen din. Alvorlige symptomer, inkludert pusteproblemer og (nesten) besvimelse, krever umiddelbar akutt behandling.

Pasienter som utvikler faktor VIII-inhibitorer

Dersom faktor VIII-nivået i ditt plasma ikke når det forventede nivået av ADVATE, eller dersom blødningen ikke blir tilstrekkelig kontrollert, kan det skyldes utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Dette vil bli kontrollert av legen din. Du kan komme til å behøve en større dose av ADVATE eller kanskje et annet preparat for å kontrollere blødninger. Ikke øk den totale dosen av ADVATE for å kontrollere blødningen din uten å konsultere legen din.

Barn og ungdom

De nevnte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder for både voksne og barn (fra 0 til 18 år).

Andre legemidler og ADVATE

Rådfør deg med legen din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller håndtere maskiner.

ADVATE inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

3. Hvordan du bruker ADVATE

Behandling med ADVATE vil bli startet av en lege som har erfaring med behandling av pasienter med hemofili A.

Legen din beregner din dose med ADVATE (i internasjonale enheter eller IE) avhengig av tilstanden og kroppsvekten din, og om det skal brukes forebyggende eller til behandling av blødning. Administrasjonshyppigheten vil avhenge av hvor godt ADVATE fungerer for deg. Vanligvis er erstatningsbehandlingen med ADVATE en livslang behandling.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Rådfør deg med legen din hvis du er usikker.

Forebygging av blødning

Dosen av octocog alfa er vanligvis 20 til 40 IE per kg kroppsvekt, gitt hver 2. til 3. dag. I enkelte tilfeller, særlig hos unge pasienter, kan imidlertid hyppigere injeksjoner eller høyere doser være nødvendig.

Behandling av blødning

Dosen av octocog alfa beregnes utifra din kroppsvekt og faktor VIII-nivået som skal oppnås. Ønsket faktor VIII-nivå vil avhenge av alvorlighetsgraden og lokaliseringen av blødningen.

$$\text{Dose (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\% av normal)} \times 0,5$$

Snakk med legen din dersom du har inntrykket av at effekten av ADVATE er utilstrekkelig.

Legen din kommer til å ta nødvendige laboratorietester for å forsikre seg om at du har et tilstrekkelig faktor VIII-nivå. Dette er spesielt viktig dersom du gjennomgår større kirurgiske inngrep.

Bruk hos barn og ungdom (fra 0 til 18 år)

Til behandling av blødning er dosen for barn den samme som for voksne pasienter. Til forebygging av blødning hos barn under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger per uke. Administrasjon av ADVATE hos barn (intravenøst) avviker ikke fra administrasjon hos voksne. En enhet for sentral venetilgang (CVAD) kan være nødvendig for å muliggjøre hyppige infusjoner av FVIII-produkter.

Hvordan ADVATE skal gis

ADVATE blir vanligvis injisert inn i en vene (intravenøst) av legen din eller en sykepleier. Du eller andre kan også gi ADVATE som en injeksjon, men kun etter tilstrekkelig opplæring. Detaljerte instruksjoner for egen-administrering er angitt på slutten av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av ADVATE

Ta alltid ADVATE nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Du bør rådføre deg med legen din dersom du er usikker. Hvis du injiserer mer ADVATE enn anbefalt, må du informere lege så snart som mulig.

Dersom du har glemt å ta ADVATE

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste planlagte injeksjon og fortsett slik legen din har gitt beskjed om.

Dersom du avbryter behandling med ADVATE

Ikke avbryt behandling med ADVATE uten å rådføre deg med legen din.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis **alvorlige, plutselige allergiske reaksjoner** (anafylaktiske) inntreffer, **må** injeksjonen **stanses umiddelbart**. Du må **kontakte legen din umiddelbart** hvis du har noen av de følgende tidlige symptomene på allergiske reaksjoner:

- utslett, elveblest, blemmer, generell klø
- hevelse av lepper og tunge
- pusteproblemer, hvesing, tetthet i brystet
- generell følelse av uvelhet
- svimmelhet og bevisstløshet

Alvorlige symptomer, inkludert pusteproblemer og (nesten) besvimelse, krever umiddelbar akutt behandling.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Faktor VIII-inhibitorer, hodepine og feber.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

svimmelhet, influensa, besvimelse, unormal hjerterytme, røde kløende klumper i huden, ubehag i brystet, blåmerker på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, kløe, økt svetting, uvanlig smak i munnen, hetetokter, migrene, svekket hukommelse, frysninger, diaré, kvalme, brekninger, kortpustethet, sår hals, infeksjon i lymfekar, blekhet, øyebetennelse, utslett, sterk svetting, hevelser i føtter og ben, redusert prosentandel av røde blodlegemer, økning av en type hvite blodlegemer (monocytter) og smerte i øvre del av magen eller i nedre del av brystet.

Relatert til kirurgi

kateterrelatert infeksjon, redusert antall røde blodlegemer, hevelser i ben og ledd, forlenget blødning etter fjerning av dren, nedsatt faktor VIII-nivå og post-operative blåmerker.

Relatert til enheter for sentral venetilgang (CVAD)

kateterrelatert infeksjon, systemisk infeksjon og lokal blodpropp på kateterstedet.

Bivirkninger med ukjent hyppighet (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

potensielt livstruende reaksjoner (anafylakse) og andre allergiske reaksjoner (overfølsomhet), generelle plager (tretthet, mangel på energi).

Ytterligere bivirkninger hos barn

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatriske pasienter, og kateter-relaterte komplikasjoner, er det ikke oppdaget noen aldersspesifikke bivirkninger ved de kliniske studiene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ADVATE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

I løpet av holdbarhetstiden kan hetteglasset med pulver oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder. I så fall utløper dette legemidlet ved slutten av denne 6-månedersperioden eller utløpsdatoen som er angitt på legemiddeletiketten, avhengig av hva som kommer først. Vennligst angi slutten av 6-månedersperioden for oppbevaring ved romtemperatur på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring i romtemperatur.

Hetteglasset skal oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Dette preparatet er kun til engangsbruk. Kast all ubrukt oppløsning på riktig måte.

Preparatet skal brukes umiddelbart etter at pulveret er fullstendig oppløst.

Tilberedt oppløsning skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ADVATE

- Virkestoff er octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi). Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 250, 500, 1000, 1500, 2000 eller 3000 IE octocog alfa.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80 og glutation (redusert).

Hetteglass med oppløsningsmiddel: 5 ml sterilt vann for injeksjonsvæsker

Hvordan ADVATE ser ut og innholdet i pakningen

ADVATE er et hvitt til gulhvitt, sprøtt pulver.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Hver pakke inneholder også et hjelpemiddel for rekonstituering (BAXJECT II).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Tilvirkere

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Lietuva

UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Česká republika

Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Danmark

Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Malta

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

España

Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France

Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Norge

Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Österreich

Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 1 20100-0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Sverige

Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

United Kingdom

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.


Instruksjoner for tilberedning og administrasjon

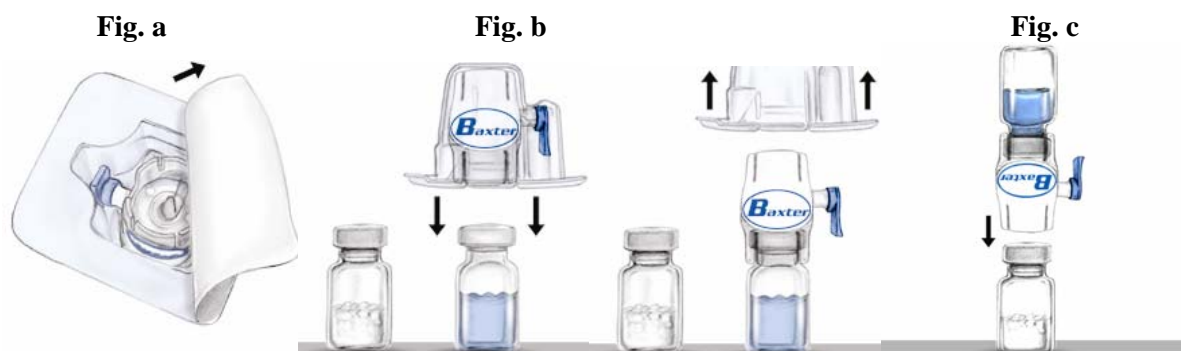
Aseptisk teknikk er nødvendig ved tilberedning av oppløsningen og ved administrasjon.

Bruk kun det sterile vannet til injeksjonsvæsker og tilberedningshjelpemidlet som følger med hver ADVATE-pakning for å tilberede oppløsningen. ADVATE må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres.

Instruksjoner for rekonstituering

- Skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etiketter og eske.
 - Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse vist med symbolet: .
 - Ikke avkjøl oppløsningen etter rekonstituering.
1. Ta ADVATE hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsmiddel ut av kjøleskapet hvis de fremdeles oppbevares i kjøleskap, og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C – 25 °C).
 2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
 3. Fjern beskyttelsehettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsmiddel.
 4. Rengjør proppene med injeksjonstørkene. Plasser hetteglassene på en flat, ren overflate.
 5. Åpne pakken som inneholder BAXJECT II-utstyret ved å dra av papirlokket uten å komme i berøring med innsiden (Fig. A). Ikke ta utstyret ut av pakningen. Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
 6. Snu pakningen rundt, og sett spissen av klar plast inn gjennom gummiproppen til oppløsningsmidlet. Ta tak i kanten på pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II-utstyret (Fig. B). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-utstyret.
 7. For rekonstituering skal kun det vedlagte sterile vannet til injeksjonsvæsker og det vedlagte rekonstitueringsutstyret brukes. Med BAXJECT II koblet til hetteglasset med oppløsningsmidlet, snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsmidlet kommer øverst på utstyret. Sett den hvite spissen av plast inn gjennom gummiproppen til hetteglasset med ADVATE-pulver. Vakuemet vil trekke oppløsningsmidlet inn i hetteglasset med ADVATE-pulver (Fig. c).
 8. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Instruksjoner for injeksjon

For administrasjon er bruk av luer-lock-sprøyte påkrevet.

Viktig informasjon:

- Ikke forsøk å administrere injeksjonen selv med mindre du har fått opplæring av legen din eller sykepleier for å gjøre dette.
 - Kontroller den tilberedte oppløsningen for små partikler og misfarging før administrasjon (oppløsningen skal være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler).
 - Bruk ikke ADVATE dersom oppløsningen ikke er helt klar eller fullstendig oppløst.
1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II (Fig. d).
 2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover (Fig. E).
 3. Koble fra sprøyten.
 4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten og injiser den rekonstituerte oppløsningen inn i en vene. Oppløsningen bør administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfort, men skal ikke overskride 10 ml per minutt. (Se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
 5. Kast all ubrukt oppløsning på riktig måte.

Fig. d

Fig. e



Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Symptomatisk behandling

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabellen kan benyttes som veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi.

Dosen og frekvensen på administrasjonen skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
<i>Større</i>	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ADVATE 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt legen din.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt legen din dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ADVATE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADVATE
3. Hvordan du bruker ADVATE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADVATE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ADVATE er og hva det brukes mot

ADVATE inneholder den aktive substansen octocog alfa, human koagulasjonsfaktor VIII produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi. Faktor VIII er nødvendig for at blodet skal levre seg og stoppe blødninger. Hos pasienter med hemofili A (medfødt mangel på faktor VIII) mangler eller fungerer dette dårlig.

ADVATE blir brukt til behandling og forebygging av blødninger hos pasienter i alle aldersgrupper med hemofili A (en arvelig blødersykdom som skyldes mangel på faktor VIII).

ADVATE tilberedes uten tillegg av noen humane- eller dyrederiverte proteiner i hele produksjonsprosessen.

2. Hva du må vite før du bruker ADVATE

Bruk ikke ADVATE

- dersom du er allergisk overfor octocog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor mus- eller hamsterproteiner.

Spør legen din dersom du er usikker på dette.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du bruker ADVATE. Du bør informere legen din dersom du tidligere er blitt behandlet med faktor VIII-preparater, spesielt hvis du utviklet inhibitorer, siden det kan være en

høyere risiko for at det skjer igjen. Inhibitorer er hemmende antistoffer mot faktor VIII, som reduserer evnen ADVATE har til å hindre eller kontrollere blødninger. Utvikling av inhibitorer er en kjent komplikasjon i behandlingen av hemofili A. Si ifra til legen din umiddelbart dersom blødningen din ikke kan kontrolleres med ADVATE.

Det er en risiko for at du kan oppleve en anafylaktisk reaksjon (en alvorlig, plutselig allergisk reaksjon) på ADVATE. Du bør være klar over de tidlige tegnene på allergiske reaksjoner slik som utslett, elveblest, blemmer, generell kløe, hevelse av lepper og tunge, pusteproblemer, hvesing, tetthet i brystet, generell følelse av uvelhet og svimmelhet. Disse symptomene kan innebære et tidlig symptom på et anafylaktisk sjokk, manifestasjoner kan i tillegg inkludere ekstrem svimmelhet, bevisstløshet og ekstreme pusteproblemer.

Hvis noen av disse symptomene oppstår, må du stanse injeksjonen umiddelbart og kontakte legen din. Alvorlige symptomer, inkludert pusteproblemer og (nesten) besvimelse, krever umiddelbar akutt behandling.

Pasienter som utvikler faktor VIII-inhibitorer

Dersom faktor VIII-nivået i ditt plasma ikke når det forventede nivået av ADVATE, eller dersom blødningen ikke blir tilstrekkelig kontrollert, kan det skyldes utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Dette vil bli kontrollert av legen din. Du kan komme til å behøve en større dose av ADVATE eller kanskje et annet preparat for å kontrollere blødninger. Ikke øk den totale dosen av ADVATE for å kontrollere blødningen din uten å konsultere legen din.

Barn og ungdom

De nevnte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder for både voksne og barn (fra 0 til 18 år).

Andre legemidler og ADVATE

Rådfør deg med legen din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller håndtere maskiner.

ADVATE inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

3. Hvordan du bruker ADVATE

Behandling med ADVATE vil bli startet av en lege som har erfaring med behandling av pasienter med hemofili A.

Legen din beregner din dose med ADVATE (i internasjonale enheter eller IE) avhengig av tilstanden og kroppsvekten din, og om det skal brukes forebyggende eller til behandling av blødning. Administrasjonshyppigheten vil avhenge av hvor godt ADVATE fungerer for deg. Vanligvis er erstatningsbehandlingen med ADVATE en livslang behandling.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Rådfør deg med legen din hvis du er usikker.

Forebygging av blødning

Dosen av octocog alfa er vanligvis 20 til 40 IE per kg kroppsvekt, gitt hver 2. til 3. dag. I enkelte tilfeller, særlig hos unge pasienter, kan imidlertid hyppigere injeksjoner eller høyere doser være nødvendig.

Behandling av blødning

Dosen av octocog alfa beregnes utifra din kroppsvekt og faktor VIII-nivået som skal oppnås. Ønsket faktor VIII-nivå vil avhenge av alvorlighetsgraden og lokaliseringen av blødningen.

$$\text{Dose (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\% av normal)} \times 0,5$$

Snakk med legen din dersom du har inntrykket av at effekten av ADVATE er utilstrekkelig.

Legen din kommer til å ta nødvendige laboratorietester for å forsikre seg om at du har et tilstrekkelig faktor VIII-nivå. Dette er spesielt viktig dersom du gjennomgår større kirurgiske inngrep.

Bruk hos barn og ungdom (fra 0 til 18 år)

Til behandling av blødning er dosen for barn den samme som for voksne pasienter. Til forebygging av blødning hos barn under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger per uke. Administrasjon av ADVATE hos barn (intravenøst) avviker ikke fra administrasjon hos voksne. En enhet for sentral venetilgang (CVAD) kan være nødvendig for å muliggjøre hyppige infusjoner av FVIII-produkter.

Hvordan ADVATE skal gis

ADVATE blir vanligvis injisert inn i en vene (intravenøst) av legen din eller en sykepleier. Du eller andre kan også gi ADVATE som en injeksjon, men kun etter tilstrekkelig opplæring. Detaljerte instruksjoner for egen-administrering er angitt på slutten av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av ADVATE

Ta alltid ADVATE nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Du bør rådføre deg med legen din dersom du er usikker. Hvis du injiserer mer ADVATE enn anbefalt, må du informere lege så snart som mulig.

Dersom du har glemt å ta ADVATE

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste planlagte injeksjon og fortsett slik legen din har gitt beskjed om.

Dersom du avbryter behandling med ADVATE

Ikke avbryt behandling med ADVATE uten å rådføre deg med legen din.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis **alvorlige, plutselige allergiske reaksjoner** (anafylaktiske) inntreffer, **må injeksjonen stanses umiddelbart**. Du må **kontakte legen din umiddelbart** hvis du har noen av de følgende tidlige symptomene på allergiske reaksjoner:

- utslett, elveblest, blemmer, generell klø
- hevelse av lepper og tunge
- pusteproblemer, hvesing, tetthet i brystet
- generell følelse av uvelhet
- svimmelhet og bevisstløshet

Alvorlige symptomer, inkludert pusteproblemer og (nesten) besvimelse, krever umiddelbar akutt behandling.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Faktor VIII-inhibitorer, hodepine og feber.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

svimmelhet, influensa, besvimelse, unormal hjerterytme, røde kløende klumper i huden, ubehag i brystet, blåmerker på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, kløe, økt svetting, uvanlig smak i munnen, hetetokter, migræne, svekket hukommelse, frysninger, diaré, kvalme, brekninger, kortpustethet, sår hals, infeksjon i lymfekar, blekhet, øyebetennelse, utslett, sterk svetting, hevelser i føtter og ben, redusert prosentandel av røde blodlegemer, økning av en type hvite blodlegemer (monocytter) og smerte i øvre del av magen eller i nedre del av brystet.

Relatert til kirurgi

kateterrelatert infeksjon, redusert antall røde blodlegemer, hevelser i ben og ledd, forlenget blødning etter fjerning av dren, nedsatt faktor VIII-nivå og post-operative blåmerker.

Relatert til enheter for sentral venetilgang (CVAD)

kateterrelatert infeksjon, systemisk infeksjon og lokal blodpropp på kateterstedet.

Bivirkninger med ukjent hyppighet (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

potensielt livstruende reaksjoner (anafylakse) og andre allergiske reaksjoner (overfølsomhet), generelle plager (tretthet, mangel på energi).

Ytterligere bivirkninger hos barn

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatriske pasienter, og kateter-relaterte komplikasjoner, er det ikke oppdaget noen aldersspesifikke bivirkninger ved de kliniske studiene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ADVATE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

I løpet av holdbarhetstiden kan blisterpakningen med produktet oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder. I så fall utløper dette legemidlet ved slutten av denne 6-månedersperioden eller utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen, avhengig av hva som kommer først. Vennligst angi slutten av 6-månedersperioden for oppbevaring ved romtemperatur på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring i romtemperatur.

Blisterpakningen skal oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Dette preparatet er kun til engangsbruk. Kast all ubrukt oppløsning på riktig måte.

Preparatet skal brukes umiddelbart etter at pulveret er fullstendig oppløst.

Tilberedt oppløsning skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ADVATE

- Virkestoff er octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi). Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 250, 500, 1000, 1500, 2000 eller 3000 IE octocog alfa.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80 og glutation (redusert).

Hetteglass med oppløsningsmiddel: 5 ml sterilt vann for injeksjonsvæsker

Hvordan ADVATE ser ut og innholdet i pakningen

ADVATE er et hvitt til gulhvitt, sprøtt pulver.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Tilvirkere

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Lietuva

UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Česká republika

Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Danmark

Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Malta

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

España

Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France

Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Norge

Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Österreich

Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 1 20100-0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Sverige

Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

United Kingdom

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

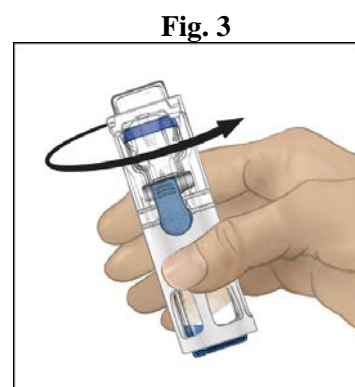
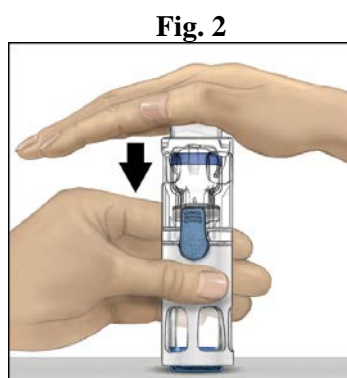
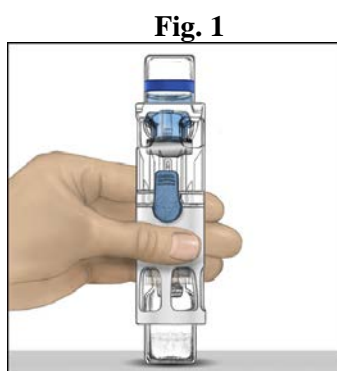
Instruksjoner for tilberedning og administrasjon

ADVATE må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres.

Instruksjoner for rekonstituering

- Skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etiketter og eske.
 - Skal ikke brukes dersom lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen.
 - Ikke avkjøl oppløsningen etter rekonstituering.
1. Hvis produktet fremdeles oppbevares i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og oppløsningsmiddel ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
 2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
 3. Åpne ADVATE-pakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
 4. Plasser ADVATE på et flatt underlag med hetteglasset med fortynningsmiddel øverst (Fig. 1). Hetteglasset med fortynningsmiddel har en blå stripe. Ikke fjern den blå hetten før dette står beskrevet i et senere trinn.
 5. Hold ADVATE i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og press bestemt ned på hetteglasset med fortynningsmiddel med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og fortynningsmiddelet strømmer inn i ADVATE-hetteglasset (Fig. 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
 6. Bekreft at overføringen av fortynningsmiddelet er fullført. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Instruksjoner for injeksjon

Aseptisk teknikk er påkrevet under administrasjon.

For administrasjon er bruk av luer-lock-sprøyte påkrevet.

Viktig informasjon:

- Ikke forsøk å administrere injeksjonen selv med mindre du har fått opplæring av legen din eller sykepleier for å gjøre dette.
 - Kontroller den tilberedte oppløsningen for små partikler og misfarging før administrasjon (oppløsningen skal være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler).
 - Bruk ikke ADVATE dersom oppløsningen ikke er helt klar eller fullstendig oppløst.
1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT III. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT III.
 2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover.
 3. Koble fra sprøyten.

4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten og injiser den rekonstituerte oppløsningen inn i en vene. Oppløsningen bør administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfort, men skal ikke overskride 10 ml per minutt. (Se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
5. Kast all ubrukt oppløsning på riktig måte.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Symptomatisk behandling

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltilstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabellen kan benyttes som veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi.

Dosen og frekvensen på administrasjonen skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
<i>Større</i>	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24. time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ADVATE 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt legen din.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt legen din dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ADVATE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADVATE
3. Hvordan du bruker ADVATE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADVATE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ADVATE er og hva det brukes mot

ADVATE inneholder den aktive substansen octocog alfa, human koagulasjonsfaktor VIII produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi. Faktor VIII er nødvendig for at blodet skal levre seg og stoppe blødninger. Hos pasienter med hemofili A (medfødt mangel på faktor VIII) mangler eller fungerer dette dårlig.

ADVATE blir brukt til behandling og forebygging av blødninger hos pasienter i alle aldersgrupper med hemofili A (en arvelig blødersykdom som skyldes mangel på faktor VIII).

ADVATE tilberedes uten tillegg av noen humane- eller dyrederiverte proteiner i hele produksjonsprosessen.

2. Hva du må vite før du bruker ADVATE

Bruk ikke ADVATE

- dersom du er allergisk overfor octocog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor mus- eller hamsterproteiner.

Spør legen din dersom du er usikker på dette.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du bruker ADVATE. Du bør informere legen din dersom du tidligere er blitt behandlet med faktor VIII-preparater, spesielt hvis du utviklet inhibitorer, siden det kan være en høyere risiko for at det skjer igjen. Inhibitorer er hemmende antistoffer mot faktor VIII, som reduserer evnen ADVATE har til å hindre eller kontrollere blødninger. Utvikling av inhibitorer er en kjent komplikasjon

i behandlingen av hemofili A. Si ifra til legen din umiddelbart dersom blødningen din ikke kan kontrolleres med ADVATE.

Det er en risiko for at du kan oppleve en anafylaktisk reaksjon (en alvorlig, plutselig allergisk reaksjon) på ADVATE. Du bør være klar over de tidlige tegnene på allergiske reaksjoner slik som utslett, elveblest, blemmer, generell kløe, hevelse av lepper og tunge, pusteproblemer, hvesing, tetthet i brystet, generell følelse av uvelhet og svimmelhet. Disse symptomene kan innebære et tidlig symptom på et anafylaktisk sjokk, manifestasjoner kan i tillegg inkludere ekstrem svimmelhet, bevisstløshet og ekstreme pusteproblemer.

Hvis noen av disse symptomene oppstår, må du stanse injeksjonen umiddelbart og kontakte legen din. Alvorlige symptomer, inkludert pusteproblemer og (nesten) besvimelse, krever umiddelbar akutt behandling.

Pasienter som utvikler faktor VIII-inhibitorer

Dersom faktor VIII-nivået i ditt plasma ikke når det forventede nivået av ADVATE, eller dersom blødningen ikke blir tilstrekkelig kontrollert, kan det skyldes utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Dette vil bli kontrollert av legen din. Du kan komme til å behøve en større dose av ADVATE eller kanskje et annet preparat for å kontrollere blødninger. Ikke øk den totale dosen av ADVATE for å kontrollere blødningen din uten å konsultere legen din.

Barn og ungdom

De nevnte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder for både voksne og barn (fra 0 til 18 år).

Andre legemidler og ADVATE

Rådfør deg med legen din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller håndtere maskiner.

ADVATE inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

Feil bruk av ADVATE

Feil bruk (injeksjon i arterie eller utenfor venen) bør unngås, ettersom milde, kortvarige reaksjoner på injeksjonsstedet kan inntreffe, som blåmerker og rødhet.

3. Hvordan du bruker ADVATE

Behandling med ADVATE vil bli startet av en lege som har erfaring med behandling av pasienter med hemofili A.

Legen din beregner din dose med ADVATE (i internasjonale enheter eller IE) avhengig av tilstanden og kroppsvekten din, og om det skal brukes forebyggende eller til behandling av blødning.

Administrasjonshyppigheten vil avhenge av hvor godt ADVATE fungerer for deg. Vanligvis er erstatningsbehandlingen med ADVATE en livslang behandling.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Rådfør deg med legen din hvis du er usikker.

Forebygging av blødning

Dosen av octocog alfa er vanligvis 20 til 40 IE per kg kroppsvekt, gitt hver 2. til 3. dag. I enkelte tilfeller, særlig hos unge pasienter, kan imidlertid hyppigere injeksjoner eller høyere doser være nødvendig.

Behandling av blødning

Dosen av octocog alfa beregnes utifra din kroppsvekt og faktor VIII-nivået som skal oppnås. Ønsket faktor VIII-nivå vil avhenge av alvorlighetsgraden og lokaliseringen av blødningen.

$$\text{Dose (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\% av normal)} \times 0,5$$

Snakk med legen din dersom du har inntrykket av at effekten av ADVATE er utilstrekkelig.

Legen din kommer til å ta nødvendige laboratorietester for å forsikre seg om at du har et tilstrekkelig faktor VIII-nivå. Dette er spesielt viktig dersom du gjennomgår større kirurgiske inngrep.

Bruk hos barn og ungdom (fra 0 til 18 år)

Til behandling av blødning er dosen for barn den samme som for voksne pasienter. Til forebygging av blødning hos barn under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger per uke. Administrasjon av ADVATE hos barn (intravenøst) avviker ikke fra administrasjon hos voksne. En enhet for sentral venetilgang (CVAD) kan være nødvendig for å muliggjøre hyppige infusjoner av FVIII-produkter. ADVATE er tilgjengelig med 5 ml oppløsning og 2 ml oppløsning. Men for 2 ml oppløsning finnes ingen dokumentasjon hos barn under 2 års alder.

På grunn av reduksjon i injeksjonsvolumet for ADVATE rekonstituert i 2 ml er det enda mindre tid til å reagere på hypersensitivitetsreaksjoner under injeksjon. Derfor tilrådes det å utvise forsiktighet under injeksjon av ADVATE rekonstituert i 2 ml, spesielt hos barn.

Hvordan ADVATE skal gis

ADVATE blir vanligvis injisert inn i en vene (intravenøst) av legen din eller en sykepleier. Du eller andre kan også gi ADVATE som en injeksjon, men kun etter tilstrekkelig opplæring. Detaljerte instruksjoner for egen-administrering er angitt på slutten av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av ADVATE

Ta alltid ADVATE nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Du bør rådføre deg med legen din dersom du er usikker. Hvis du injiserer mer ADVATE enn anbefalt, må du informere lege så snart som mulig.

Dersom du har glemt å ta ADVATE

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste planlagte injeksjon og fortsett slik legen din har gitt beskjed om.

Dersom du avbryter behandling med ADVATE

Ikke avbryt behandling med ADVATE uten å rådføre deg med legen din.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis **alvorlige, plutselige allergiske reaksjoner** (anafylaktiske) inntreffer, **må** injeksjonen **stanses umiddelbart**. Du må **kontakte legen din umiddelbart** hvis du har noen av de følgende tidlige symptomene på allergiske reaksjoner:

- utslett, elveblest, blemmer, generell kløe
- hevelse av lepper og tunge

- pusteproblemer, hvesing, tetthet i brystet
- generell følelse av uvelhet
- svimmelhet og bevisstløshet

Alvorlige symptomer, inkludert pusteproblemer og (nesten) besvimelse, krever umiddelbar akutt behandling.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Faktor VIII-inhibitorer, hodepine og feber.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

svimmelhet, influensa, besvimelse, unormal hjerterytme, røde kløende klumper i huden, ubehag i brystet, blåmerker på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, kløe, økt svetting, uvanlig smak i munnen, hetetokter, migræne, svekket hukommelse, frysninger, diaré, kvalme, brekninger, kortpustethet, sår hals, infeksjon i lymfekar, blekhet, øyebetennelse, utslett, sterk svetting, hevelser i føtter og ben, redusert prosentandel av røde blodlegemer, økning av en type hvite blodlegemer (monocytt) og smerte i øvre del av magen eller i nedre del av brystet.

Relatert til kirurgi

kateterrelatert infeksjon, redusert antall røde blodlegemer, hevelser i ben og ledd, forlenget blødning etter fjerning av dren, nedsatt faktor VIII-nivå og post-operative blåmerker.

Relatert til enheter for sentral venetilgang (CVAD)

kateterrelatert infeksjon, systemisk infeksjon og lokal blodpropp på kateterstedet.

Bivirkninger med ukjent hyppighet (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

potensielt livstruende reaksjoner (anafylakse) og andre allergiske reaksjoner (overfølsomhet), generelle plager (tretthet, mangel på energi).

Ytterligere bivirkninger hos barn

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatriske pasienter, og kateter-relaterte komplikasjoner, er det ikke oppdaget noen aldersspesifikke bivirkninger ved de kliniske studiene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte [via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ADVATE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

I løpet av holdbarhetstiden kan hetteglasset med pulver oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder. I så fall utløper dette legemidlet ved slutten av denne 6-månedersperioden eller utløpsdatoen som er angitt på legemiddeletiketten, avhengig av hva som kommer først. Vennligst angi slutten av 6-månedersperioden for oppbevaring ved romtemperatur på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring i romtemperatur.

Hetteglasset skal oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Dette preparatet er kun til engangsbruk. Kast all ubrukt oppløsning på riktig måte.

Preparatet skal brukes umiddelbart etter at pulveret er fullstendig oppløst.

Tilberedt oppløsning skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ADVATE

- Virkestoff er octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi). Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 250, 500, 1000 eller 1500 IE octocog alfa.
- Andre innholdsstoffer (hjelpstoffer) er mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80 og glutation (redusert).

Hetteglass med oppløsningsmiddel: 2 ml sterilt vann for injeksjonsvæsker

Hvordan ADVATE ser ut og innholdet i pakningen

ADVATE er et hvitt til gulhvitt, sprøtt pulver.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Hver pakke inneholder også et hjelpemiddel for rekonstituering (BAXJECT II).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Tilvirkere

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Lietuva

UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Česká republika

Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Danmark

Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

España

Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France

Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Malta

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Norge

Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Österreich

Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 1 20100-0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Sverige

Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

United Kingdom

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Instruksjoner for tilberedning og administrasjon

Aseptisk teknikk er nødvendig ved tilberedning av oppløsningen og ved administrasjon.


Bruk kun det sterile vannet til injeksjonsvæsker og tilberedningshjelpemidlet som følger med hver ADVATE-pakning for å tilberede oppløsningen. ADVATE må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres.

Instruksjoner for rekonstituering

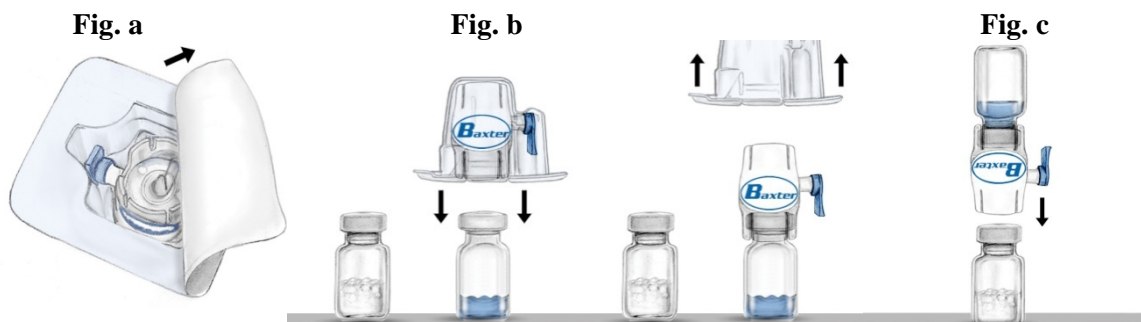
Skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etiketter og eske.

Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser

tegn på forringelse vist med symbolet: 

Ikke avkjøl oppløsningen etter rekonstituering.

1. Ta ADVATE hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsmiddel ut av kjøleskapet hvis de fremdeles oppbevares i kjøleskap, og la dem oppnå romtemperatur (mellom 15 °C – 25 °C).
2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
3. Fjern beskyttelsehettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsmiddel.
4. Rengjør proppene med injeksjonstørkene. Plasser hetteglassene på en flat, ren overflate.
5. Åpne pakken som inneholder BAXJECT II-utstyret ved å dra av papirlokket uten å komme i berøring med innsiden (Fig. A). Ikke ta utstyret ut av pakningen. Skal ikke brukes dersom BAXJECT II-utstyret, dets sterile barriere eller dets pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.
6. Snu pakningen rundt, og sett spissen av klar plast inn gjennom gummiproppen til oppløsningsmidlet. Ta tak i kanten på pakningen, og trekk pakningen av BAXJECT II-utstyret (Fig. B). Ikke fjern den blå hetten fra BAXJECT II-utstyret.
7. For rekonstituering skal kun det vedlagte sterile vannet til injeksjonsvæsker og det vedlagte rekonstitueringsutstyret brukes. Med BAXJECT II koblet til hetteglasset med oppløsningsmidlet, snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsmidlet kommer øverst på utstyret. Sett den hvite spissen av plast inn gjennom gummiproppen til hetteglasset med ADVATE-pulver. Vakuemet vil trekke oppløsningsmidlet inn i hetteglasset med ADVATE-pulver (Fig. c).
8. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Instruksjoner for injeksjon

For administrasjon er bruk av luer-lock-sprøyte påkrevet.

Viktig informasjon:

Ikke forsøk å administrere injeksjonen selv med mindre du har fått opplæring av legen din eller sykepleier for å gjøre dette.

Kontroller den tilberedte oppløsningen for små partikler og misfarging før administrasjon (oppløsningen skal være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler).

Bruk ikke ADVATE dersom oppløsningen ikke er helt klar eller fullstendig oppløst.

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT II. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II (Fig. d).
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover (Fig. E).
3. Koble fra sprøyten.
4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten og injiser den rekonstituerte oppløsningen inn i en vene. Oppløsningen bør administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfort, men skal ikke overskride 10 ml per minutt. (Se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
5. Kast all ubrukt oppløsning på riktig måte.

Fig. d



Fig. e



Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Symptomatisk behandling

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltilstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabellen kan benyttes som veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi.

Dosen og frekvensen på administrasjonen skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
Mindre Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
Større	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ADVATE 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADVATE 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Octocog alfa (rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt legen din.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt legen din dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ADVATE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADVATE
3. Hvordan du bruker ADVATE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADVATE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ADVATE er og hva det brukes mot

ADVATE inneholder den aktive substansen octocog alfa, human koagulasjonsfaktor VIII produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi. Faktor VIII er nødvendig for at blodet skal levre seg og stoppe blødninger. Hos pasienter med hemofili A (medfødt mangel på faktor VIII) mangler eller fungerer dette dårlig.

ADVATE blir brukt til behandling og forebygging av blødninger hos pasienter i alle aldersgrupper med hemofili A (en arvelig blødersykdom som skyldes mangel på faktor VIII).

ADVATE tilberedes uten tillegg av noen humane- eller dyrederiverte proteiner i hele produksjonsprosessen.

2. Hva du må vite før du bruker ADVATE

Bruk ikke ADVATE

- dersom du er allergisk overfor octocog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor mus- eller hamsterproteiner.

Spør legen din dersom du er usikker på dette.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du bruker ADVATE. Du bør informere legen din dersom du tidligere er blitt behandlet med faktor VIII-preparater, spesielt hvis du utviklet inhibitorer, siden det kan være en høyere risiko for at det skjer igjen. Inhibitorer er hemmende antistoffer mot faktor VIII, som reduserer evnen ADVATE har til å hindre eller kontrollere blødninger. Utvikling av inhibitorer er en kjent komplikasjon

i behandlingen av hemofili A. Si ifra til legen din umiddelbart dersom blødningen din ikke kan kontrolleres med ADVATE.

Det er en risiko for at du kan oppleve en anafylaktisk reaksjon (en alvorlig, plutselig allergisk reaksjon) på ADVATE. Du bør være klar over de tidlige tegnene på allergiske reaksjoner slik som utslett, elveblest, blemmer, generell kløe, hevelse av lepper og tunge, pusteproblemer, hvesing, tetthet i brystet, generell følelse av uvelhet og svimmelhet. Disse symptomene kan innebære et tidlig symptom på et anafylaktisk sjokk, manifestasjoner kan i tillegg inkludere ekstrem svimmelhet, bevisstløshet og ekstreme pusteproblemer.

Hvis noen av disse symptomene oppstår, må du stanse injeksjonen umiddelbart og kontakte legen din. Alvorlige symptomer, inkludert pusteproblemer og (nesten) besvimelse, krever umiddelbar akutt behandling.

Pasienter som utvikler faktor VIII-inhibitorer

Dersom faktor VIII-nivået i ditt plasma ikke når det forventede nivået av ADVATE, eller dersom blødningen ikke blir tilstrekkelig kontrollert, kan det skyldes utvikling av faktor VIII-inhibitorer. Dette vil bli kontrollert av legen din. Du kan komme til å behøve en større dose av ADVATE eller kanskje et annet preparat for å kontrollere blødninger. Ikke øk den totale dosen av ADVATE for å kontrollere blødningen din uten å konsultere legen din.

Barn og ungdom

De nevnte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder for både voksne og barn (fra 0 til 18 år).

Andre legemidler og ADVATE

Rådfør deg med legen din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

ADVATE har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller håndtere maskiner.

ADVATE inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hetteglass. Det må tas hensyn til dette for pasienter som er på en natriumfattig diett.

Feil bruk av ADVATE

Feil bruk (injeksjon i arterie eller utenfor venen) bør unngås, ettersom milde, kortvarige reaksjoner på injeksjonsstedet kan inntreffe, som blåmerker og rødhet.

3. Hvordan du bruker ADVATE

Behandling med ADVATE vil bli startet av en lege som har erfaring med behandling av pasienter med hemofili A.

Legen din beregner din dose med ADVATE (i internasjonale enheter eller IE) avhengig av tilstanden og kroppsvekten din, og om det skal brukes forebyggende eller til behandling av blødning.

Administrasjonshyppigheten vil avhenge av hvor godt ADVATE fungerer for deg. Vanligvis er erstatningsbehandlingen med ADVATE en livslang behandling.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Rådfør deg med legen din hvis du er usikker.

Forebygging av blødning

Dosen av octocog alfa er vanligvis 20 til 40 IE per kg kroppsvekt, gitt hver 2. til 3. dag. I enkelte tilfeller, særlig hos unge pasienter, kan imidlertid hyppigere injeksjoner eller høyere doser være nødvendig.

Behandling av blødning

Dosen av octocog alfa beregnes utifra din kroppsvekt og faktor VIII-nivået som skal oppnås. Ønsket faktor VIII-nivå vil avhenge av alvorlighetsgraden og lokaliseringen av blødningen.

$$\text{Dose (IE)} = \text{kroppsvekt (kg)} \times \text{ønsket faktor VIII-økning (\% av normal)} \times 0,5$$

Snakk med legen din dersom du har inntrykket av at effekten av ADVATE er utilstrekkelig.

Legen din kommer til å ta nødvendige laboratorietester for å forsikre seg om at du har et tilstrekkelig faktor VIII-nivå. Dette er spesielt viktig dersom du gjennomgår større kirurgiske inngrep.

Bruk hos barn og ungdom (fra 0 til 18 år)

Til behandling av blødning er dosen for barn den samme som for voksne pasienter. Til forebygging av blødning hos barn under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE per kg kroppsvekt 3 til 4 ganger per uke. Administrasjon av ADVATE hos barn (intravenøst) avviker ikke fra administrasjon hos voksne. En enhet for sentral venetilgang (CVAD) kan være nødvendig for å muliggjøre hyppige infusjoner av FVIII-produkter. ADVATE er tilgjengelig med 5 ml oppløsning og 2 ml oppløsning. Men for 2 ml oppløsning finnes ingen dokumentasjon hos barn under 2 års alder.

På grunn av reduksjon i injeksjonsvolumet for ADVATE rekonstituert i 2 ml er det enda mindre tid til å reagere på hypersensitivitetsreaksjoner under injeksjon. Derfor tilrådes det å utvise forsiktighet under injeksjon av ADVATE rekonstituert i 2 ml, spesielt hos barn.

Hvordan ADVATE skal gis

ADVATE blir vanligvis injisert inn i en vene (intravenøst) av legen din eller en sykepleier. Du eller andre kan også gi ADVATE som en injeksjon, men kun etter tilstrekkelig opplæring. Detaljerte instruksjoner for egen-administrering er angitt på slutten av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av ADVATE

Ta alltid ADVATE nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Du bør rådføre deg med legen din dersom du er usikker. Hvis du injiserer mer ADVATE enn anbefalt, må du informere lege så snart som mulig.

Dersom du har glemt å ta ADVATE

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste planlagte injeksjon og fortsett slik legen din har gitt beskjed om.

Dersom du avbryter behandling med ADVATE

Ikke avbryt behandling med ADVATE uten å rådføre deg med legen din.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis **alvorlige, plutselige allergiske reaksjoner** (anafylaktiske) inntreffer, **må** injeksjonen **stanses umiddelbart**. Du må **kontakte legen din umiddelbart** hvis du har noen av de følgende tidlige symptomene på allergiske reaksjoner:

- utslett, elveblest, blemmer, generell kløe
- hevelse av lepper og tunge

- pusteproblemer, hvesing, tetthet i brystet
- generell følelse av uvelhet
- svimmelhet og bevisstløshet

Alvorlige symptomer, inkludert pusteproblemer og (nesten) besvimelse, krever umiddelbar akutt behandling.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

Faktor VIII-inhibitorer, hodepine og feber.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

svimmelhet, influensa, besvimelse, unormal hjerterytme, røde kløende klumper i huden, ubehag i brystet, blåmerker på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet, kløe, økt svetting, uvanlig smak i munnen, hetetokter, migrene, svekket hukommelse, frysninger, diaré, kvalme, brekninger, kortpustethet, sår hals, infeksjon i lymfekar, blekhet, øyebetennelse, utslett, sterk svetting, hevelser i føtter og ben, redusert prosentandel av røde blodlegemer, økning av en type hvite blodlegemer (monocytt) og smerte i øvre del av magen eller i nedre del av brystet.

Relatert til kirurgi

kateterrelatert infeksjon, redusert antall røde blodlegemer, hevelser i ben og ledd, forlenget blødning etter fjerning av dren, nedsatt faktor VIII-nivå og post-operative blåmerker.

Relatert til enheter for sentral venetilgang (CVAD)

kateterrelatert infeksjon, systemisk infeksjon og lokal blodpropp på kateterstedet.

Bivirkninger med ukjent hyppighet (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

potensielt livstruende reaksjoner (anafylakse) og andre allergiske reaksjoner (overfølsomhet), generelle plager (tretthet, mangel på energi).

Ytterligere bivirkninger hos barn

Bortsett fra utvikling av inhibitorer hos tidligere ubehandlede pediatriske pasienter, og kateter-relaterte komplikasjoner, er det ikke oppdaget noen aldersspesifikke bivirkninger ved de kliniske studiene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte [via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ADVATE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

I løpet av holdbarhetstiden kan blisterpakningen med produktet oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i en enkelt periode på inntil 6 måneder. I så fall utløper dette legemidlet ved slutten av denne 6-månedersperioden eller utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen, avhengig av hva som kommer først. Vennligst angi slutten av 6-månedersperioden for oppbevaring ved romtemperatur på preparatets eske. Preparatet kan ikke settes tilbake i kjøleskap etter oppbevaring i romtemperatur.

Blisterpakningen med produktet skal oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Dette preparatet er kun til engangsbruk. Kast all ubrukt oppløsning på riktig måte.

Preparatet skal brukes umiddelbart etter at pulveret er fullstendig oppløst.

Tilberedt oppløsning skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ADVATE

- Virkestoff er octocog alfa (human koagulasjonsfaktor VIII produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi). Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 250, 500, 1000 eller 1500 IE octocog alfa.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er mannitol, natriumklorid, histidin, trehalose, kalsiumklorid, trometamol, polysorbat 80 og glutation (redusert).

Hetteglass med oppløsningsmiddel: 2 ml sterilt vann for injeksjonsvæsker

Hvordan ADVATE ser ut og innholdet i pakningen

ADVATE er et hvitt til gulhvitt, sprøtt pulver.

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Tilvirkere

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Lietuva

UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Česká republika

Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Danmark

Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

España

Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France

Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Malta

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Norge

Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Österreich

Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 1 20100-0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Sverige

Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

United Kingdom

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

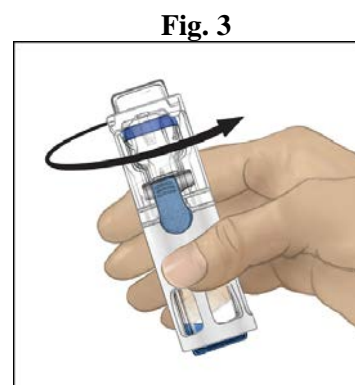
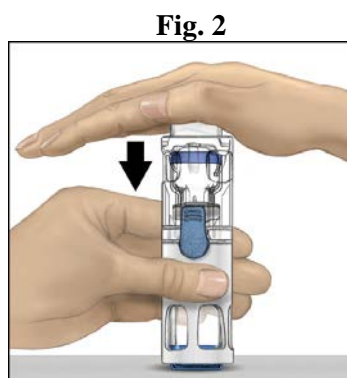
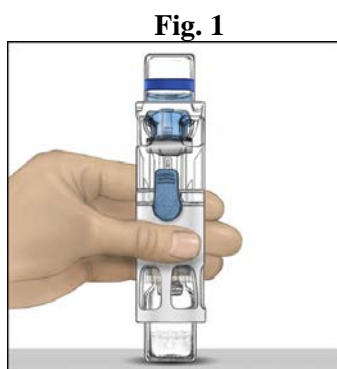
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

ADVATE må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsmidler.

Det anbefales sterkt at navnet og batchnummeret på produktet registreres hver gang ADVATE administreres.

Instruksjoner for rekonstituering

- Skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etiketter og eske.
 - Skal ikke brukes dersom lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen.
 - Ikke avkjøl oppløsningen etter rekonstituering.
1. Hvis produktet fremdeles oppbevares i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og oppløsningsmiddel ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
 2. Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
 3. Åpne ADVATE-pakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
 4. Plasser ADVATE på et flatt underlag med hetteglasset med fortynningsmiddel øverst (Fig. 1). Hetteglasset med fortynningsmiddel har en blå stripe. Ikke fjern den blå hetten før dette står beskrevet i et senere trinn.
 5. Hold ADVATE i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og press bestemt ned på hetteglasset med fortynningsmiddel med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og fortynningsmiddelet strømmer inn i ADVATE-hetteglasset (Fig. 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
 6. Bekreft at overføringen av fortynningsmiddelet er fullført. Roter forsiktig inntil alt materiale er oppløst. Forsikre deg om at ADVATE-pulveret er fullstendig oppløst, i motsatt fall vil ikke all rekonstituert oppløsning passere gjennom utstyrets filter. Preparatet oppløses raskt (vanligvis i løpet av mindre enn 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler.



Instruksjoner for injeksjon

Aseptisk teknikk er påkrevet under administrasjon.
For administrasjon er bruk av luer-lock-sprøyte påkrevet.

Viktig informasjon:

- Ikke forsøk å administrere injeksjonen selv med mindre du har fått opplæring av legen din eller sykepleier for å gjøre dette.
 - Kontroller den tilberedte oppløsningen for små partikler og misfarging før administrasjon (oppløsningen skal være klar, fargeløs og fri for fremmede partikler).
 - Bruk ikke ADVATE dersom oppløsningen ikke er helt klar eller fullstendig oppløst.
1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT III. **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT III.
 2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med rekonstituert oppløsning skal være øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å dra stempelet sakte bakover.
 3. Koble fra sprøyten.

4. Koble en sommerfuglkanyle til sprøyten og injiser den rekonstituerte oppløsningen inn i en vene. Oppløsningen bør administreres sakte, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfort, men skal ikke overskride 10 ml per minutt. (Se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").
5. Kast all ubrukt oppløsning på riktig måte.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Symptomatisk behandling

I de følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke falle under det angitte nivå av plasmaaktivitet (i % av normaltilstand eller IE/dl) i den korresponderende perioden. Den følgende tabellen kan benyttes som veiledning for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi.

Dosen og frekvensen på administrasjonen skal tilpasses pasientens kliniske respons i det enkelte tilfelle. I visse tilfeller (f.eks. ved nærvær av en inhibitor i lav titer) kan det bli nødvendig med større doser enn det som er kalkulert etter formelen.

Blødningsgrad / type kirurgi	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig leddblødning, muskelblødning eller oral blødning.	20–40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i minst 1 døgn, inntil blødningstilstanden, indikert ved smerte, har opphørt eller det er oppnådd tilheling.
Mer uttalt leddblødning, muskelblødning eller hematom.	30–60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24 time (hver 8. til 24 time for pasienter som er under 6 år) i 3–4 dager eller mer, inntil smerte og akutt funksjonshemming er borte.
Livstruende blødningstilstander.	60–100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 12. time for pasienter som er under 6 år) inntil risikoen er over.
Kirurgi		
Mindre Inkludert trekking av tenner.	30–60	Hver 24. time (hver 12. til 24 time for pasienter som er under 6 år), i minst 1 døgn, inntil tilheling er oppnådd.
Større	80–100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24 time (hver 6. til 24 time for pasienter som er under 6 år) inntil adekvat sårtilheling oppnås, fortsett så behandling i ytterligere minst 7 dager for å opprettholde faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).