

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа номинално количество 250 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа (octocog alfa). След разтваряне всеки ml инжекционен разтвор ADVATE съдържа приблизително 50 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа.

Активността (международни единици) се определя съгласно Европейската фармакопея с хромогенна проба. Специфичната активност на ADVATE е приблизително 4 520-11 300 IU/mg протеин.

Октоког алфа (човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК)) е пречистен протеин от 2332 аминокиселини. Той е получен по рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на Китайски хамстер (СНО). Приготвен е без прибавяне на каквито и да са протеини от човешки или животински произход (екзогенни) в процеса на клетъчно култивиране, пречистването или производство на крайния продукт.

Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 0,45 mmol натрий (10 mg) на флакон

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: Бял до почти бял ронлив прах

Разтворител: Прозрачен и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). ADVATE е показан при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, притежаващ опит в лечението на хемофилия, и при реанимационно оборудване на разположение, в случай на анафилаксия.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и степента на кръвоизлива, както и от клиничното състояние на пациента.

Броят единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които отговарят на стандарта на СЗО за продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в процент (спрямо нормалната човешка плазма), или в IU (които отговарят на Международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството фактор VIII, което се съдържа в един ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се прави въз основа на емпиричното правило, че 1 IU фактор VIII на kg телесна маса повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата дозата се определя по следната формула:

Необходим брой единици (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0,5

В следните случаи на хеморагични епизоди през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица 1 може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Таблица 1 Ръководство за дозиране при кръвоизливи и хирургични операции		
Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента.
По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом.	30 – 60	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и остриите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи.	60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъб.	30 – 60	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента.
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пред- и постоперативно)	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

По време на лечението се препоръчва по подходящ начин да се определя плазменото ниво на фактор VIII, което да служи при определяне на дозата, която ще се прилага, и на честотата на повтаряне на инжекцията. Особено в случаи на големи хирургични операции, прецизният контрол на заместителната терапия чрез определяне на плазмената активност на фактор VIII

е задължителен. Ефектът на фактор VIII може да показва индивидуални различия между отделните пациенти, тъй като се постигат различни нива на възстановяване *in vivo* и са установени различни стойности на полумелиминиране.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А, обичайните дози на фактор VIII са 20 до 40 IU на kg телесно тегло през интервали от 2 до 3 дни.

Педиатрична популация

При лечение по необходимост при педиатрични пациенти (на възраст от 0 до 18 години), дозирането не се различава от това при възрастните пациенти. За профилактично лечение при пациенти на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU фактор VIII на kg телесно тегло, прилагани 3-4 пъти седмично.

Начин на приложение

ADVATE трябва да се прилага интравенозно. Когато се прилага от лица, които не са медицински специалисти, те трябва да бъдат подходящо обучени.

Скоростта на приложение трябва да се определи така, че да не предизвиква неприятни усещания у пациента и да не надвишава 10 ml/min.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без видими частици и е с pH от 6,7 до 7,3.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества посочени в точка 6.1, или към миши или хамстеров протеин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

При употребата на ADVATE се съобщават алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Продуктът съдържа следи от миши и хамстеров протеин. При поява на симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат предупредени незабавно да прекратят употребата на продукта и да се свържат с лекаря си. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните симптоми на реакциите на свръхчувствителност, които включват уртики, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, задух, хипотония и анафилаксия.

В случай на анафилактичен шок, трябва да се започне стандартно лечение на шока.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибитори може да се развият след първите 100 дни експозиция.

Случаи на повторно развитие на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт, съдържащ фактор VIII към друг при предходно лекувани пациенти с повече от 100 дни експозиция и с анамнеза за развитие на инхибитори. Поради това се препоръчва

внимателно да се проследяват всички пациенти за поява на инхибитори след всяко преминаване към друг продукт.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, които присъстват преходно или остават с постоянно ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Свързани с катетъра усложнения при лечението

Ако се налага използването на изделие за централен венозен достъп (CVAD), трябва да се има предвид рискът от свързаните с него усложнения, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетъра.

Свързани с помощно вещество съображения

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg натрий на флакон, което е еквивалентно на 0,5% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Силно се препоръчва всеки път, когато ADVATE се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да бъдат записвани с цел запазване на връзката между пациента и партидата на лекарствения продукт.

Педиатрична популация:

Изложените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с ADVATE.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания при животни за влиянието на фактор VIII върху репродукцията. Въз основа на редките случаи на хемофилия А при жени, няма достатъчно опит от употребата на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Затова фактор VIII трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клинични проучвания с ADVATE включват 418 лица с поне една експозиция на ADVATE, като се съобщават общо 93 нежелани лекарствени реакции (НЛР). НЛР, възникнали с най-голяма

честота са развитие на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори), главоболие и висока температура.

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и щипане на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, гадене, задух) са наблюдавани рядко и могат в някои случаи да еволюират до тежка анафилаксия (включително шок).

Може да се наблюдава развитие на антитела към протеин от мишка и/или хамстер със съответните реакции на свръхчувствителност.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с ADVATE. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Табличен списък на нежеланите реакции

В следната таблица 2 е представена честотата на нежеланите лекарствени реакции при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения. Таблицата е според системно-органната класификация на MedDRA (СОК и предпочитан термин).

Категориите на честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изчислена). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се представят в низходящ ред по сериозност.

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Инфекции и инфестации	Инфлуенца	Нечести
	Ларингит	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII	Нечести (PTP) ^d Много чести (PUP) ^d
	Лимфангит	Нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	С неизвестна честота
	Свръхчувствителност ^c	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Световъртеж	Нечести
	Нарушена памет	Нечести
	Синкоп	Нечести
	Тремор	Нечести
	Мигрена	Нечести
	Дисгезия	Нечести
Нарушения на очите	Възпаление на очите	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
Съдови нарушения	Хематом	Нечести
	Горещи вълни	Нечести
	Бледост	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Нечести
Стомашно-чревни	Диария	Нечести

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
нарушения	Коремна болка в горната част	Нечести
	Гадене	Нечести
	Повръщане	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести
	Уртикария	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Фебрилитет	Чести
	Периферни отоци	Нечести
	Гръдна болка	Нечести
	Гръден дискомфорт	Нечести
	Втрисане	Нечести
	Чувствате се необичайно	Нечести
	Хематом на мястото на пункция на съда	Нечести
	Умора	С неизвестна честота
	Реакция на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
	Неразположение	С неизвестна честота
Изследвания	Намален брой моноцити	Нечести
	Понижено ниво на коагулационен фактор VIII ^b	Нечести
	Понижен хематокрит	Нечести
	Отклонения в резултатите от лабораторни тестове	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат от интервенции	Усложнения след интервенцията	Нечести
	Кръвоизлив след интервенцията	Нечести
	Реакции на мястото на интервенция	Нечести

- a) Изчислена на базата на общия брой на пациентите, които са получили ADVATE (418).
- b) Неочакваното понижаване на нивото на коагулационния фактор VIII е наблюдавано при един пациент по време на непрекъснатата инфузия на ADVATE след хирургична интервенция (на 10-14 ден след операцията). През цялото време в този период е поддържана хемостаза, като плазменото ниво на фактор VIII и скоростта на клирънс са се върнали в нормални стойности до 15-ия ден след операцията. Тестовите за инхибитори на фактор VIII, извършени след спиране на непрекъснатата интравенозна инфузия и в края на проучването, са били отрицателни.
- c) НЛР, разяснени в раздела по-долу.
- d) Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. РТР = лекувани преди това пациенти, РУР = нелекувани преди това пациенти

Описание на определени нежелани реакции

НЛР, специфични за остатъците от производствения процес

От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за наличие на антитела срещу клетъчен протеин от овариални клетки на китайски хамстер (СНО) клетъчен протеин), 3-ма са показали статистически значима тенденция на нарастване на титрите, 4-ма са имали устойчиви пикове или преходни островърхи максимуми, а при един от пациентите са налице и двете, но без проява на каквито и да са други клинични симптоми. От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за оценка на антитела срещу миши IgG, 10-на показват статистически значима тенденция на нарастване, 2-ма имат устойчив пик или преходен островърх максимум, а при един се наблюдават и двете. Четирима от посочените пациенти съобщават за изолирани

епизоди на уртикария, сърбеж, обрив и леко повишен брой на еозинофилите в периода на повтарящи се експозиции на проучвания продукт.

Серъхчувствителност

Алергичният тип реакции включват анафилаксия и са били проявени като замайване, парестезии, обрив, зачервяване, подуване на лицето, уртикария и сърбеж.

Педиатрична популация

Освен развитието на инхибитори при нелекуваните до момента педиатрични пациенти (PUP) и свързаните с катетъра усложнения, при клиничните проучвания не са отбелязани възрастово специфични разлики в НЛР

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране на рекомбинантния човешки коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства; коагулационен фактор VIII; АТС код: B02BD02.

Комплексът от фактор VIII и фактор на von Willebrand се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на von Willebrand), които имат различни физиологични функции. ADVATE съдържа рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа), гликопротеин, който е биологично еквивалентен на фактор VIII, гликопротеин, който се съдържа в човешката плазма.

Октоког алфа е гликопротеин, който се състои от 2332 аминокиселини и има приблизителна молекулна маса 280 kD. След инфузия на пациент с хемофилия, октоког алфа се свързва с ендогенния фактор на von Willebrand в циркулиращата кръв на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, който ускорява конверсията на фактор X до активирания фактор X. Активираният фактор X конвертира протромбина в тромбин. На свой ред тромбинът превръща фибриногена във фибрин и позволява образуването на съсирек. Хемофилия А е свързано с пола наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на понижено ниво на активността на фактор VIII, и в резултат води до обилни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, които възникват спонтанно, или в резултат от инцидент, или хирургична травма. Плазмените нива на фактор VIII се повишават чрез прилагане на заместителна терапия, която позволява временно коригиране на дефицита на фактор VIII и корекция на склонността към кръвоизливи.

При пациентите с инхибитори са събрани данни относно предизвикването на имунна толерантност (ITI). В хода на подпроучване на PUP проучване 060103 е документирано ITI лечение при 11 PUP. Извършен е ретроспективен преглед на картоните на 30 педиатрични пациенти на ITI (в изпитване 060103). Неинтервенционен проспективен регистър (PASS-INT-004) документира ITI при 44 педиатрични и възрастни пациенти, 36 от които са преминали ITI лечение. Данните показват, че може да бъде постигната имунна толерантност.

В проучването 060201 се сравняват две дългосрочни схеми на профилактично лечение при 53 пациенти, лекувани преди това (РТР): индивидуализиран и ръководен от фармакокинетиката режим на дозиране (в диапазон от 20 до 80 IU фактор VIII на kg телесно тегло на интервали от 72 ± 6 часа, $n=23$) и стандартен профилактичен режим на дозиране (20 до 40 IU/kg на всеки 48 ± 6 часа, $n=30$). Ръководеният от фармакокинетиката режим на дозиране (по определена формула) цели да поддържа най-ниските нива на фактор VIII $\geq 1\%$ при интервал на дозите от 72 часа. Данните на това проучване показват, че двата режима на дозиране са сравними по отношение на намаляване честотата на кървене.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ADVATE във всички подгрупи на педиатричната популация с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII) от „Предизвикване на имунна толерантност (ITI) при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII), които са развили инхибитори срещу фактор VIII” и „лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII)”. (виж точки 4.2 относно информация за педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Всички фармакокинетични проучвания върху ADVATE са проведени при лекувани преди това пациенти с тежка или умерено тежка форма на хемофилия А (изходни стойности на фактор VIII $\leq 2\%$). Анализът на пробите плазма е проведен в централна лаборатория и е използван едноетапен коагулационен метод.

От общо 195 участници с тежка форма на хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$) са получени фармакокинетичните параметри, включени в набора от фармакокинетични анализи по протокол. Категоризирането на тези анализи за кърмачета (1 месец до < 2 годишна възраст), деца (2 до < 5 годишна възраст), по-големи деца (5 до < 12 годишна възраст), юноши (12 до < 18 годишна възраст) и възрастни (18 или повече години) се използва за обобщаване на фармакокинетичните параметри, като възрастта се определя като възраст към момента на инфузията.

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$)					
Параметър (средна стойност ± стандартно отклонение)	Кърмачета (n=5)	Деца (n=30)	По-големи деца (n=18)	Юноши (n=33)	Възрастни (n=109)
Обща AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Коригирано диференциално възстановяване при C _{max} (IU/dl на IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Полуживот (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Максимална плазмена концентрация след инфузия (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Средно време на задържане (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Обем на разпределение при стационарно състояние (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Клирънс (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Изчислен като (C_{max} – фактор VIII на изходно ниво) разделено на дозата в IU/kg, при което C_{max} е максимално измерения фактор VIII след инфузия.

Безопасността и хемостазната ефикасност на ADVATE при педиатричната популация е подобна на тази при възрастни пациенти. Коригираната стойност на възстановяване и терминалният полуживот ($t_{1/2}$) са приблизително 20% по-ниски при малки деца (под 6 години), отколкото при възрастни, което може би се дължи отчасти на по-големия плазмен обем на килограм телесно тегло при по-малките пациенти.

В момента не се разполага с фармакокинетични данни за приложението на ADVATE при нелекувани досега пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно приложение, локална токсичност и генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Манитол

Натриев хлорид

Хистидин

Трехалоза

Калциев хлорид

Трометамол

Полисорбат 80

Глутатион (редуциран).

Разтворител:

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Все пак е доказана химическа и физична стабилност в периода на използване за 3 часа при 25 °C на готовия за употреба разтвор.

В рамките на срока на годност, този продукт може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца. Краят на 6-те месеца от датата на преместването му на стайна температура трябва да се отбележи върху картонената опаковка на продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

ADVATE с приспособление BAXJECT II: Флаконът на продукта да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ADVATE в система BAXJECT III: Запечатаният блистер да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствен продукт след разтваряне, вижте т.6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флаконът с прах и флаконът с 5 ml разтворител са от стъкло тип I, затворени с хлоробутилови или бромбутилови гумени запушалки. Продуктът се предлага в една от следните конфигурации:

- ADVATE с приспособление BAXJECT II: Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах за инжекционен разтвор, 1 флакон с 5 ml разтворител и приспособление за разтваряне (BAXJECT II).
- ADVATE в система BAXJECT III: Всяка опаковка съдържа готова за употреба система BAXJECT III в запечатан блистер (флаконът с прах и флаконът с 5 ml разтворител са предварително сглобени със системата за разтваряне).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ADVATE трябва да се прилага интравенозно след разтваряне на продукта.

Приготвеният разтвор трябва да се прегледа визуално за видими частици и/или промяна на цвета.

След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

- За приложението е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.
- Да се използва не по-късно от 3 часа след разтваряне.
- След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

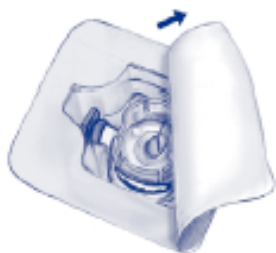
Приготвяне на разтвора с приспособлението BAXJECT II

- За разтварянето трябва да се използва само водата за инжекции и приспособлението за разтваряне, приложени в опаковката.
 - Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, неговата стерилна бариерна система или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 - Трябва да се използва асептична техника.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете двата флакона с ADVATE прах и разтворител и ги оставете да достигнат стайна температура (между 15 °C и 25 °C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отстранете капачките на флаконите с праха за инжекционен разтвор и с разтворителя.
 4. Почистете запушалките с тампони, напоени със спирт. Поставете флаконите върху гладка чиста повърхност.
 5. Отворете опаковката на приспособлението BaxJect II, като отстраните хартиената ѝ стена, без да докосвате вътрешността (Фиг. а). Не изваждайте приспособлението от опаковката му. Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 6. Обърнете опаковката обратно (с изпъкналата част нагоре) и вкарайте прозрачния пластмасов шип през запушалката във флакона с разтворителя. Хванете опаковката за краищата ѝ и я издърпайте от приспособлението BaxJect II (Фиг. b). Не отстранявайте синята капачка от приспособлението BAXJECT II.
 7. За разтваряне трябва да се използват само приложените в опаковката стерилна вода за инжекции и приспособление за разтваряне. След като сте прикрепили приспособлението

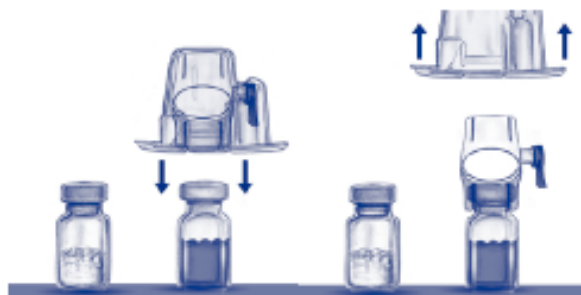
Вахжест II към флакона с разтворителя, обърнете системата така, че флаконът с разтворителя да застане върху приспособлението ВахJест II. Вкарайте белия пластмасов шип през запушалката във флакона с прах ADVATE. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с прах ADVATE (Фиг. с).

8. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на вещество. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

Фиг. а



Фиг. б



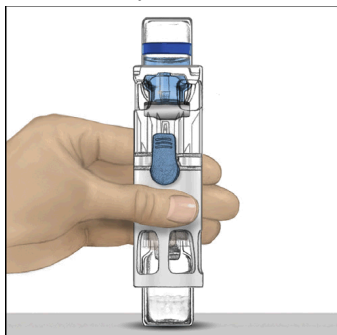
Фиг. с



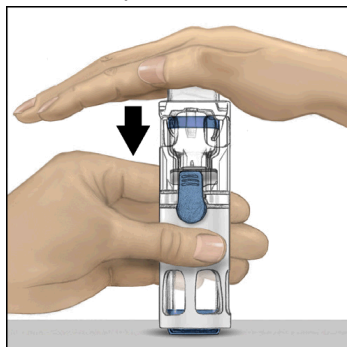
Приготвяне на развора със системата BAXJEST III

- Да не се използва, ако капакът не е напълно запечатан върху блистера.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете запечатания блистер (съдържащ флаконите с прах и разтворител, предварително сглобени със системата за разтваряне) и го оставете да достигне стайна температура (между 15°C и 25°C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отворете опаковката на ADVATE, като отстраните капака. Извадете системата BAXJEST III от блистера.
 4. Поставете ADVATE върху равна повърхност с флакона с разтворител нагоре (фиг. 1). На флакона с разтворител има синя черта. Не отстранявайте синята капачка, докато не бъдете инструктирани за това на по-късен етап.
 5. Като с една ръка придържате ADVATE в системата BAXJEST III, с другата натиснете силно надолу флакона с разтворител, докато системата не се прибере напълно и разтворителят не потече във флакона с ADVATE (фиг. 2). Не наклоняйте системата, докато прехвърлянето не приключи.
 6. Уверете се, че прехвърлянето на разтворителя е приключило. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на веществото. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

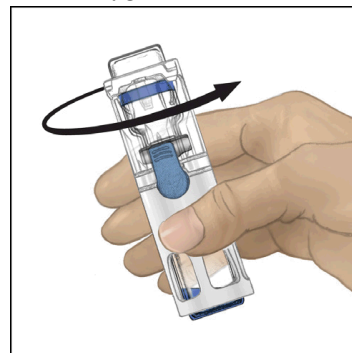
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Приложение

Спазвайте асептична техника:

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат огледани преди приложение за видими частици, винаги когато разтворът и опаковката позволяват това. Трябва да се ползват само бистри и безцветни разтвори.

1. Отстранете синята капачка от приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III.
2. Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото.
3. Отделете спринцовката.
4. Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента, ненадвишаваща 10 ml в минута. Честотата на пулса трябва да се определи преди и по време на въвеждането на ADVATE. Ако се установи значително ускорение на пулса, обикновено намаляването на скоростта на въвеждане или временното спиране на интравенозното приложение, ще доведе до бързо изчезване на симптомите. (вижте точки 4.4 и 4.8).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 02 март 2004 год.
Дата на последно подновяване: 20 декември 2013 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа номинално количество 500 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа (octocog alfa). След разтваряне всеки ml инжекционен разтвор ADVATE съдържа приблизително 100 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа.

Активността (международни единици) се определя съгласно Европейската фармакопея с хромогенна проба. Специфичната активност на ADVATE е приблизително 4 520-11 300 IU/mg протеин.

Октоког алфа (човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК)) е пречистен протеин от 2332 аминокиселини. Той е получен по рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на Китайски хамстер (СНО). Приготвен е без прибавяне на каквито и да са протеини от човешки или животински произход (екзогенни) в процеса на клетъчно култивиране, пречистването или производство на крайния продукт.

Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 0,45 mmol натрий (10 mg) на флакон

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: Бял до почти бял ронлив прах

Разтворител: Прозрачен и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). ADVATE е показан при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, притежаващ опит в лечението на хемофилия, и при реанимационно оборудване на разположение, в случай на анафилаксия.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и степента на кръвоизлива, както и от клиничното състояние на пациента.

Броят единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които отговарят на стандарта на СЗО за продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в процент (спрямо нормалната човешка плазма), или в IU (които отговарят на Международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството фактор VIII, което се съдържа в един ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се прави въз основа на емпиричното правило, че 1 IU фактор VIII на kg телесна маса повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата дозата се определя по следната формула:

Необходим брой единици (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0,5

В следните случаи на хеморагични епизоди през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица 1 може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Таблица 1 Ръководство за дозиране при кръвоизливи и хирургични операции		
Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента.
По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом.	30 – 60	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и острите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи.	60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъб.	30 – 60	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента.
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пред- и постоперативно)	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

По време на лечението се препоръчва по подходящ начин да се определя плазменото ниво на фактор VIII, което да служи при определяне на дозата, която ще се прилага, и на честотата на повтаряне на инжекцията. Особено в случаи на големи хирургични операции, прецизният контрол на заместителната терапия чрез определяне на плазмената активност на фактор VIII

е задължителен. Ефектът на фактор VIII може да показва индивидуални различия между отделните пациенти, тъй като се постигат различни нива на възстановяване *in vivo* и са установени различни стойности на полумелиминиране.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А, обичайните дози на фактор VIII са 20 до 40 IU на kg телесно тегло през интервали от 2 до 3 дни.

Педиатрична популация

При лечение по необходимост при педиатрични пациенти (на възраст от 0 до 18 години), дозирането не се различава от това при възрастните пациенти. За профилактично лечение при пациенти на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU фактор VIII на kg телесно тегло, прилагани 3-4 пъти седмично.

Начин на приложение

ADVATE трябва да се прилага интравенозно. Когато се прилага от лица, които не са медицински специалисти, те трябва да бъдат подходящо обучени.

Скоростта на приложение трябва да се определи така, че да не предизвиква неприятни усещания у пациента и да не надвишава 10 ml/min.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без видими частици и е с pH от 6,7 до 7,3.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества посочени в точка 6.1, или към миши или хамстеров протеин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

При употребата на ADVATE се съобщават алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Продуктът съдържа следи от миши и хамстеров протеин. При поява на симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат предупреждени незабавно да прекратят употребата на продукта и да се свържат с лекаря си. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните симптоми на реакциите на свръхчувствителност, които включват уртики, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, задух, хипотония и анафилаксия.

В случай на анафилактичен шок, трябва да се започне стандартно лечение на шока.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибитори може да се развият след първите 100 дни експозиция.

Случаи на повторно развитие на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт, съдържащ фактор VIII към друг при предходно лекувани пациенти с повече от 100 дни експозиция и с анамнеза за развитие на инхибитори. Поради това се препоръчва

внимателно да се проследяват всички пациенти за поява на инхибитори след всяко преминаване към друг продукт.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, които присъстват преходно или остават с постоянно ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Свързани с катетъра усложнения при лечението

Ако се налага използването на изделие за централен венозен достъп (CVAD), трябва да се има предвид рискът от свързаните с него усложнения, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетъра.

Свързани с помощно вещество съображения

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg натрий на флакон, което е еквивалентно на 0,5% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Силно се препоръчва всеки път, когато ADVATE се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да бъдат записвани с цел запазване на връзката между пациента и партидата на лекарствения продукт.

Педиатрична популация:

Изложените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с ADVATE.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания при животни за влиянието на фактор VIII върху репродукцията. Въз основа на редките случаи на хемофилия А при жени, няма достатъчно опит от употребата на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Затова фактор VIII трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клинични проучвания с ADVATE включват 418 лица с поне една експозиция на ADVATE, като се съобщават общо 93 нежелани лекарствени реакции (НЛР). НЛР, възникнали с най-голяма

честота са развитие на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори), главоболие и висока температура.

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и щипане на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, гадене, задух) са наблюдавани рядко и могат в някои случаи да еволюират до тежка анафилаксия (включително шок).

Може да се наблюдава развитие на антитела към протеин от мишка и/или хамстер със съответните реакции на свръхчувствителност.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с ADVATE. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Табличен списък на нежеланите реакции

В следната таблица 2 е представена честотата на нежеланите лекарствени реакции при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения. Таблицата е според системно-органната класификация на MedDRA (СОК и предпочитан термин).

Категориите на честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изчислена). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се представят в низходящ ред по сериозност.

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Инфекции и инфестации	Инфлуенца	Нечести
	Ларингит	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII	Нечести (PTR) ^d Много чести (PUP) ^d
	Лимфангит	Нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	С неизвестна честота
	Свръхчувствителност ^c	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Световъртеж	Нечести
	Нарушена памет	Нечести
	Синкоп	Нечести
	Тремор	Нечести
	Мигрена	Нечести
	Дисгезия	Нечести
Нарушения на очите	Възпаление на очите	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
Съдови нарушения	Хематом	Нечести
	Горещи вълни	Нечести
	Бледост	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Нечести
	Коремна болка в горната част	Нечести

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органични класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Гадене	Нечести
	Повръщане	Нечести
	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Уртикария	Нечести
	Фебрилитет	Чести
	Периферни отоци	Нечести
	Гръдна болка	Нечести
	Гръден дискомфорт	Нечести
	Втрисане	Нечести
	Чувствате се необичайно	Нечести
	Хематом на мястото на пункция на съда	Нечести
	Умора	С неизвестна честота
	Реакция на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
	Неразположение	С неизвестна честота
Изследвания	Намален брой моноцити	Нечести
	Понижено ниво на коагулационен фактор VIII ^b	Нечести
	Понижен хематокрит	Нечести
	Отклонения в резултатите от лабораторни тестове	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат от интервенции	Усложнения след интервенцията	Нечести
	Кръвоизлив след интервенцията	Нечести
	Реакции на мястото на интервенция	Нечести

- a) Изчислена на базата на общия брой на пациентите, които са получили ADVATE (418).
- b) Неочакваното понижаване на нивото на коагулационния фактор VIII е наблюдавано при един пациент по време на непрекъснатата инфузия на ADVATE след хирургична интервенция (на 10-14 ден след операцията). През цялото време в този период е поддържана хемостаза, като плазменото ниво на фактор VIII и скоростта на клирънс са се върнали в нормални стойности до 15-ия ден след операцията. Тестовите за инхибитори на фактор VIII, извършени след спиране на непрекъснатата интравенозна инфузия и в края на проучването, са били отрицателни.
- c) НЛР, разяснени в раздела по-долу.
- d) Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. РТР = лекувани преди това пациенти, РУР = нелекувани преди това пациенти

Описание на определени нежелани реакции

НЛР, специфични за остатъците от производствения процес

От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за наличие на антитела срещу клетъчен протеин от овариални клетки на китайски хамстер (СНО) клетъчен протеин), 3-ма са показали статистически значима тенденция на нарастване на титрите, 4-ма са имали устойчиви пикове или преходни островърхи максимуми, а при един от пациентите са налице и двете, но без проява на каквито и да са други клинични симптоми. От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за оценка на антитела срещу миши IgG, 10-на показват статистически значима тенденция на нарастване, 2-ма имат устойчив пик или преходен островърх максимум, а при един се наблюдават и двете. Четирима от посочените пациенти съобщават за изолирани епизоди на уртикария, сърбеж, обрив и леко повишен брой на еозинофили в периода на повтарящи се експозиции на проучвания продукт.

Свърхчувствителност

Алергичният тип реакции включват анафилаксия и са били проявени като замайване, парестезии, обрив, зачервяване, подуване на лицето, уртикария и сърбеж.

Педиатрична популация

Освен развитието на инхибитори при нелекуваните до момента педиатрични пациенти (PUP) и свързаните с катетъра усложнения, при клиничните проучвания не са отбелязани възрастово специфични разлики в НЛР

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране на рекомбинантния човешки коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства; коагулационен фактор VIII; АТС код: B02BD02.

Комплексът от фактор VIII и фактор на von Willebrand се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на von Willebrand), които имат различни физиологични функции. ADVATE съдържа рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа), гликопротеин, който е биологично еквивалентен на фактор VIII, гликопротеин, който се съдържа в човешката плазма.

Октоког алфа е гликопротеин, който се състои от 2332 аминокиселини и има приблизителна молекулна маса 280 kD. След инфузия на пациент с хемофилия, октоког алфа се свързва с ендогенния фактор на von Willebrand в циркулиращата кръв на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, който ускорява конверсията на фактор X до активирания фактор X. Активираният фактор X конвертира протромбина в тромбин. На свой ред тромбинът превръща фибриногена във фибрин и позволява образуването на съсирек. Хемофилия А е свързано с пола наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на понижено ниво на активността на фактор VIII, и в резултат води до обилни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, които възникват спонтанно, или в резултат от инцидент, или хирургична травма. Плазмените нива на фактор VIII се повишават чрез прилагане на заместителна терапия, която позволява временно коригиране на дефицита на фактор VIII и корекция на склонността към кръвоизливи.

При пациентите с инхибитори са събрани данни относно предизвикването на имунна толерантност (ITI). В хода на подпроучване на PUP проучване 060103 е документирано ITI лечение при 11 PUP. Извършен е ретроспективен преглед на картоните на 30 педиатрични пациенти на ITI (в изпитване 060103). Неинтервенционен проспективен регистър (PASS-INT-004) документира ITI при 44 педиатрични и възрастни пациенти, 36 от които са преминали ITI лечение. Данните показват, че може да бъде постигната имунна толерантност.

В проучването 060201 се сравняват две дългосрочни схеми на профилактично лечение при 53 пациенти, лекувани преди това (РТР): индивидуализиран и ръководен от фармакокинетиката режим на дозиране (в диапазон от 20 до 80 IU фактор VIII на kg телесно тегло на интервали от 72 ± 6 часа, n=23) и стандартен профилактичен режим на дозиране (20 до 40 IU/kg на всеки 48 ± 6 часа, n=30). Ръководеният от фармакокинетиката режим на дозиране (по определена формула) цели да поддържа най-ниските нива на фактор VIII $\geq 1\%$ при интервал на дозите от 72 часа. Данните на това проучване показват, че двата режима на дозиране са сравними по отношение на намаляване честотата на кървене.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ADVATE във всички подгрупи на педиатричната популация с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII) от „Предизвикване на имунна толерантност (ITI) при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII), които са развили инхибитори срещу фактор VIII” и „лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII)”. (виж точки 4.2 относно информация за педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Всички фармакокинетични проучвания върху ADVATE са проведени при лекувани преди това пациенти с тежка или умерено тежка форма на хемофилия А (изходни стойности на фактор VIII $\leq 2\%$). Анализът на пробите плазма е проведен в централна лаборатория и е използван едноетапен коагулационен метод.

От общо 195 участници с тежка форма на хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$) са получени фармакокинетичните параметри, включени в набора от фармакокинетични анализи по протокол. Категоризирането на тези анализи за кърмачета (1 месец до < 2 годишна възраст), деца (2 до < 5 годишна възраст), по-големи деца (5 до < 12 годишна възраст), юноши (12 до < 18 годишна възраст) и възрастни (18 или повече години) се използва за обобщаване на фармакокинетичните параметри, като възрастта се определя като възраст към момента на инфузията.

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$)					
Параметър (средна стойност ± стандартно отклонение)	Кърмачета (n=5)	Деца (n=30)	По-големи деца (n=18)	Юноши (n=33)	Възрастни (n=109)
Обща AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Коригирано диференциално възстановяване при C _{max} (IU/dl на IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Полуживот (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Максимална плазмена концентрация след инфузия (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Средно време на задържане (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Обем на разпределение при стационарно състояние (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Клирънс (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Изчислен като (C_{max} – фактор VIII на изходно ниво) разделено на дозата в IU/kg, при което C_{max} е максимално измерения фактор VIII след инфузия.

Безопасността и хемостазната ефикасност на ADVATE при педиатричната популация е подобна на тази при възрастни пациенти. Коририраната стойност на възстановяване и терминалният полуживот ($t_{1/2}$) са приблизително 20% по-ниски при малки деца (под 6 години), отколкото при възрастни, което може би се дължи отчасти на по-големия плазмен обем на килограм телесно тегло при по-малките пациенти.

В момента не се разполага с фармакокинетични данни за приложението на ADVATE при нелекувани досега пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно приложение, локална токсичност и генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Манитол

Натриев хлорид

Хистидин

Трехалоза

Калциев хлорид

Трометамол

Полисорбат 80

Глутатион (редуциран).

Разтворител:

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Все пак е доказана химическа и физична стабилност в периода на използване за 3 часа при 25 °C на готовия за употреба разтвор.

В рамките на срока на годност, този продукт може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца. Краят на 6-те месеца от датата на преместването му на стайна температура трябва да се отбележи върху картонената опаковка на продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

ADVATE с приспособление BAXJECT II: Флаконът на продукта да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ADVATE в система BAXJECT III: Запечатаният блистер да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствен продукт след разтваряне, вижте т.6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флаконът с прах и флаконът с 5 ml разтворител са от стъкло тип I, затворени с хлоробутилови или бромбутилови гумени запушалки. Продуктът се предлага в една от следните конфигурации:

- ADVATE с приспособление BAXJECT II: Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах за инжекционен разтвор, 1 флакон с 5 ml разтворител и приспособление за разтваряне (BAXJECT II).
- ADVATE в система BAXJECT III: Всяка опаковка съдържа готова за употреба система BAXJECT III в запечатан блистер (флаконът с прах и флаконът с 5 ml разтворител са предварително сглобени със системата за разтваряне).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ADVATE трябва да се прилага интравенозно след разтваряне на продукта.

Приготвеният разтвор трябва да се прегледа визуално за видими частици и/или промяна на цвета.

След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

- За приложението е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.
- Да се използва не по-късно от 3 часа след разтваряне.
- След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

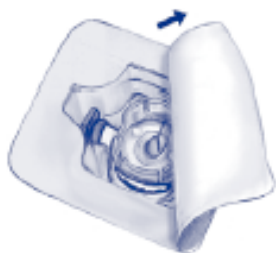
Приготвяне на разтвора с приспособлението BAXJECT II

- За разтварянето трябва да се използва само водата за инжекции и приспособлението за разтваряне, приложени в опаковката.
 - Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, неговата стерилна бариерна система или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 - Трябва да се използва асептична техника.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете двата флакона с ADVATE прах и разтворител и ги оставете да достигнат стайна температура (между 15 °C и 25 °C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отстранете капачките на флаконите с праха за инжекционен разтвор и с разтворителя.
 4. Почистете запушалките с тампони, напоени със спирт. Поставете флаконите върху гладка чиста повърхност.
 5. Отворете опаковката на приспособлението BaxJect II, като отстраните хартиената ѝ стена, без да докосвате вътрешността (Фиг. а). Не изваждайте приспособлението от опаковката му. Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 6. Обърнете опаковката обратно (с изпъкналата част нагоре) и вкарайте прозрачния пластмасов шип през запушалката във флакона с разтворителя. Хванете опаковката за краищата ѝ и я издърпайте от приспособлението BaxJect II (Фиг. b). Не отстранявайте синята капачка от приспособлението BAXJECT II.
 7. За разтваряне трябва да се използват само приложените в опаковката стерилна вода за инжекции и приспособление за разтваряне. След като сте прикрепили приспособлението

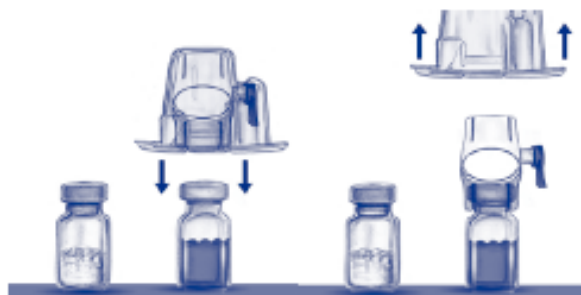
Вахјест II към флакона с разтворителя, обърнете системата така, че флаконът с разтворителя да застане върху приспособлението ВахJест II. Вкарайте белия пластмасов шип през запушалката във флакона с прах ADVATE. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с прах ADVATE (Фиг. с).

8. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на вещество. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

Фиг. а



Фиг. б



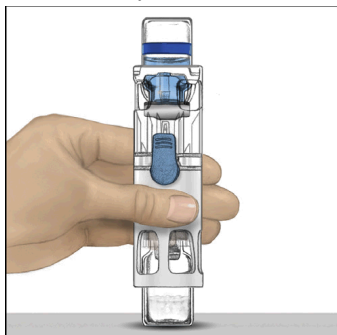
Фиг. с



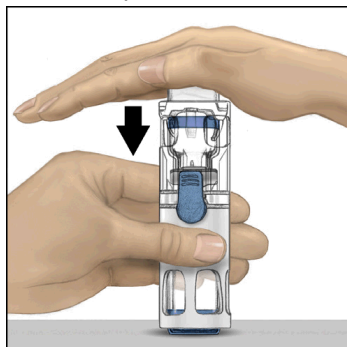
Приготвяне на развора със системата BAXJEST III

- Да не се използва, ако капакът не е напълно запечатан върху блистера.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете запечатания блистер (съдържащ флаконите с прах и разтворител, предварително сглобени със системата за разтваряне) и го оставете да достигне стайна температура (между 15°C и 25°C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отворете опаковката на ADVATE, като отстраните капака. Извадете системата BAXJEST III от блистера.
 4. Поставете ADVATE върху равна повърхност с флакона с разтворител нагоре (фиг. 1). На флакона с разтворител има синя черта. Не отстранявайте синята капачка, докато не бъдете инструктирани за това на по-късен етап.
 5. Като с една ръка придържате ADVATE в системата BAXJEST III, с другата натиснете силно надолу флакона с разтворител, докато системата не се прибере напълно и разтворителят не потече във флакона с ADVATE (фиг. 2). Не наклоняйте системата, докато прехвърлянето не приключи.
 6. Уверете се, че прехвърлянето на разтворителя е приключило. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на веществото. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

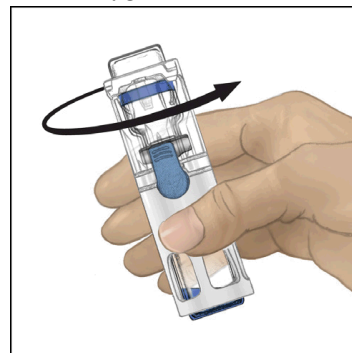
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Приложение

Спазвайте асептична техника:

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат огледани преди приложение за видими частици, винаги когато разтворът и опаковката позволяват това. Трябва да се ползват само бистри и безцветни разтвори.

1. Отстранете синята капачка от приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III.
2. Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото.
3. Отделете спринцовката.
4. Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента, ненадвишаваща 10 ml в минута. Честотата на пулса трябва да се определи преди и по време на въвеждането на ADVATE. Ако се установи значително ускорение на пулса, обикновено намаляването на скоростта на въвеждане или временното спиране на интравенозното приложение, ще доведе до бързо изчезване на симптомите. (вижте точки 4.4 и 4.8).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 02 март 2004 год.
Дата на последно подновяване: 20 декември 2013 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа номинално количество 1000 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа (octocog alfa). След разтваряне всеки ml инжекционен разтвор ADVATE съдържа приблизително 200 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа.

Активността (международни единици) се определя съгласно Европейската фармакопея с хромогенна проба. Специфичната активност на ADVATE е приблизително 4 520-11 300 IU/mg протеин.

Октоког алфа (човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК)) е пречистен протеин от 2332 аминокиселини. Той е получен по рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на Китайски хамстер (СНО). Приготвен е без прибавяне на каквито и да са протеини от човешки или животински произход (екзогенни) в процеса на клетъчно култивиране, пречистването или производство на крайния продукт.

Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 0,45 mmol натрий (10 mg) на флакон

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: Бял до почти бял ронлив прах

Разтворител: Прозрачен и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). ADVATE е показан при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, притежаващ опит в лечението на хемофилия, и при реанимационно оборудване на разположение, в случай на анафилаксия.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и степента на кръвоизлива, както и от клиничното състояние на пациента.

Броят единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които отговарят на стандарта на СЗО за продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в процент (спрямо нормалната човешка плазма), или в IU (които отговарят на Международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството фактор VIII, което се съдържа в един ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се прави въз основа на емпиричното правило, че 1 IU фактор VIII на kg телесна маса повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата дозата се определя по следната формула:

Необходим брой единици (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0,5

В следните случаи на хеморагични епизоди през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица 1 може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Таблица 1 Ръководство за дозиране при кръвоизливи и хирургични операции		
Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента.
По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом.	30 – 60	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и острите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи.	60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъб.	30 – 60	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента.
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пред- и постоперативно)	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

По време на лечението се препоръчва по подходящ начин да се определя плазменото ниво на фактор VIII, което да служи при определяне на дозата, която ще се прилага, и на честотата на повтаряне на инжекцията. Особено в случаи на големи хирургични операции, прецизният контрол на заместителната терапия чрез определяне на плазмената активност на фактор VIII

е задължителен. Ефектът на фактор VIII може да показва индивидуални различия между отделните пациенти, тъй като се постигат различни нива на възстановяване *in vivo* и са установени различни стойности на полумелиминирание.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А, обичайните дози на фактор VIII са 20 до 40 IU на kg телесно тегло през интервали от 2 до 3 дни.

Педиатрична популация

При лечение по необходимост при педиатрични пациенти (на възраст от 0 до 18 години), дозирането не се различава от това при възрастните пациенти. За профилактично лечение при пациенти на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU фактор VIII на kg телесно тегло, прилагани 3-4 пъти седмично.

Начин на приложение

ADVATE трябва да се прилага интравенозно. Когато се прилага от лица, които не са медицински специалисти, те трябва да бъдат подходящо обучени.

Скоростта на приложение трябва да се определи така, че да не предизвиква неприятни усещания у пациента и да не надвишава 10 ml/min.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без видими частици и е с pH от 6,7 до 7,3.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества посочени в точка 6.1, или към миши или хамстеров протеин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

При употребата на ADVATE се съобщават алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Продуктът съдържа следи от миши и хамстеров протеин. При поява на симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат предупредени незабавно да прекратят употребата на продукта и да се свържат с лекаря си. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните симптоми на реакциите на свръхчувствителност, които включват уртики, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, задух, хипотония и анафилаксия.

В случай на анафилактичен шок, трябва да се започне стандартно лечение на шока.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибитори може да се развият след първите 100 дни експозиция.

Случаи на повторно развитие на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт, съдържащ фактор VIII към друг при предходно лекувани пациенти с повече от 100 дни експозиция и с анамнеза за развитие на инхибитори. Поради това се препоръчва

внимателно да се проследяват всички пациенти за поява на инхибитори след всяко преминаване към друг продукт.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, които присъстват преходно или остават с постоянно ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Свързани с катетъра усложнения при лечението

Ако се налага използването на изделие за централен венозен достъп (CVAD), трябва да се има предвид рискът от свързаните с него усложнения, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетъра.

Свързани с помощно вещество съображения

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg натрий на флакон, което е еквивалентно на 0,5% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Силно се препоръчва всеки път, когато ADVATE се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да бъдат записвани с цел запазване на връзката между пациента и партидата на лекарствения продукт.

Педиатрична популация:

Изложените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с ADVATE.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания при животни за влиянието на фактор VIII върху репродукцията. Въз основа на редките случаи на хемофилия А при жени, няма достатъчно опит от употребата на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Затова фактор VIII трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клинични проучвания с ADVATE включват 418 лица с поне една експозиция на ADVATE, като се съобщават общо 93 нежелани лекарствени реакции (НЛР). НЛР, възникнали с най-голяма

честота са развитие на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори), главоболие и висока температура.

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и щипане на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, гадене, задух) са наблюдавани рядко и могат в някои случаи да еволюират до тежка анафилаксия (включително шок).

Може да се наблюдава развитие на антитела към протеин от мишка и/или хамстер със съответните реакции на свръхчувствителност.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с ADVATE. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Табличен списък на нежеланите реакции

В следната таблица 2 е представена честотата на нежеланите лекарствени реакции при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения. Таблицата е според системно-органната класификация на MedDRA (СОК и предпочитан термин).

Категориите на честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изчислена). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се представят в низходящ ред по сериозност.

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Инфекции и инфестации	Инфлуенца	Нечести
	Ларингит	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII	Нечести (PTP) ^d Много чести (PUP) ^d
	Лимфангит	Нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	С неизвестна честота
	Свръхчувствителност ^c	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Световъртеж	Нечести
	Нарушена памет	Нечести
	Синкоп	Нечести
	Тремор	Нечести
	Мигрена	Нечести
	Дисгезия	Нечести
Нарушения на очите	Възпаление на очите	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
Съдови нарушения	Хематом	Нечести
	Горещи вълни	Нечести
	Бледост	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Нечести
	Коремна болка в горната част	Нечести

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органични класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Гадене	Нечести
	Повръщане	Нечести
	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Уртикария	Нечести
	Фебрилитет	Чести
	Периферни отоци	Нечести
	Гръдна болка	Нечести
	Гръден дискомфорт	Нечести
	Втрисане	Нечести
	Чувствате се необичайно	Нечести
	Хематом на мястото на пункция на съда	Нечести
	Умора	С неизвестна честота
	Реакция на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
	Неразположение	С неизвестна честота
Изследвания	Намален брой моноцити	Нечести
	Понижено ниво на коагулационен фактор VIII ^b	Нечести
	Понижен хематокрит	Нечести
	Отклонения в резултатите от лабораторни тестове	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат от интервенции	Усложнения след интервенцията	Нечести
	Кръвоизлив след интервенцията	Нечести
	Реакции на мястото на интервенция	Нечести

- a) Изчислена на базата на общия брой на пациентите, които са получили ADVATE (418).
- b) Неочакваното понижение на нивото на коагулационния фактор VIII е наблюдавано при един пациент по време на непрекъснатата инфузия на ADVATE след хирургична интервенция (на 10-14 ден след операцията). През цялото време в този период е поддържана хемостаза, като плазменото ниво на фактор VIII и скоростта на клирънс са се върнали в нормални стойности до 15-ия ден след операцията. Тестовите за инхибитори на фактор VIII, извършени след спиране на непрекъснатата интравенозна инфузия и в края на проучването, са били отрицателни.
- c) НЛР, разяснени в раздела по-долу.
- d) Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. РТР = лекувани преди това пациенти, РУР = нелекувани преди това пациенти

Описание на определени нежелани реакции

НЛР, специфични за остатъците от производствения процес

От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за наличие на антитела срещу клетъчен протеин от овариални клетки на китайски хамстер (СНО) клетъчен протеин), 3-ма са показали статистически значима тенденция на нарастване на титрите, 4-ма са имали устойчиви пикове или преходни островърхи максимуми, а при един от пациентите са налице и двете, но без проява на каквито и да са други клинични симптоми. От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за оценка на антитела срещу миши IgG, 10-на показват статистически значима тенденция на нарастване, 2-ма имат устойчив пик или преходен островърх максимум, а при един се наблюдават и двете. Четирима от посочените пациенти съобщават за изолирани епизоди на уртикария, сърбеж, обрив и леко повишен брой на еозинофили в периода на повтарящи се експозиции на проучвания продукт.

Свърхчувствителност

Алергичният тип реакции включват анафилаксия и са били проявени като замайване, парестезии, обрив, зачервяване, подуване на лицето, уртикария и сърбеж.

Педиатрична популация

Освен развитието на инхибитори при нелекуваните до момента педиатрични пациенти (PUP) и свързаните с катетъра усложнения, при клиничните проучвания не са отбелязани възрастово специфични разлики в НЛР

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране на рекомбинантния човешки коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства; коагулационен фактор VIII; АТС код: B02BD02.

Комплексът от фактор VIII и фактор на von Willebrand се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на von Willebrand), които имат различни физиологични функции. ADVATE съдържа рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа), гликопротеин, който е биологично еквивалентен на фактор VIII, гликопротеин, който се съдържа в човешката плазма.

Октоког алфа е гликопротеин, който се състои от 2332 аминокиселини и има приблизителна молекулна маса 280 kD. След инфузия на пациент с хемофилия, октоког алфа се свързва с ендогенния фактор на von Willebrand в циркулиращата кръв на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, който ускорява конверсията на фактор X до активен фактор X. Активираният фактор X конвертира протромбин в тромбин. На свой ред тромбинът превръща фибриногена във фибрин и позволява образуването на съсирек. Хемофилия А е свързано с пола наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на понижено ниво на активността на фактор VIII, и в резултат води до обилни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, които възникват спонтанно, или в резултат от инцидент, или хирургична травма. Плазмените нива на фактор VIII се повишават чрез прилагане на заместителна терапия, която позволява временно коригиране на дефицита на фактор VIII и корекция на склонността към кръвоизливи.

При пациентите с инхибитори са събрани данни относно предизвикването на имунна толерантност (ITI). В хода на подпроучване на PUP проучване 060103 е документирано ITI лечение при 11 PUP. Извършен е ретроспективен преглед на картоните на 30 педиатрични пациенти на ITI (в изпитване 060103). Неинтервенционен проспективен регистър (PASS-INT-004) документира ITI при 44 педиатрични и възрастни пациенти, 36 от които са преминали ITI лечение. Данните показват, че може да бъде постигната имунна толерантност.

В проучването 060201 се сравняват две дългосрочни схеми на профилактично лечение при 53 пациенти, лекувани преди това (РТР): индивидуализиран и ръководен от

фармакокинетиката режим на дозиране (в диапазон от 20 до 80 IU фактор VIII на kg телесно тегло на интервали от 72 ± 6 часа, n=23) и стандартен профилактичен режим на дозиране (20 до 40 IU/kg на всеки 48 ± 6 часа, n=30). Ръководеният от фармакокинетиката режим на дозиране (по определена формула) цели да поддържа най-ниските нива на фактор VIII $\geq 1\%$ при интервал на дозите от 72 часа. Данните на това проучване показват, че двата режима на дозиране са сравними по отношение на намаляване честотата на кървене.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ADVATE във всички подгрупи на педиатричната популация с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII) от „Предизвикване на имунна толерантност (ITI) при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII), които са развили инхибитори срещу фактор VIII” и „лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII)”. (виж точки 4.2 относно информация за педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Всички фармакокинетични проучвания върху ADVATE са проведени при лекувани преди това пациенти с тежка или умерено тежка форма на хемофилия А (изходни стойности на фактор VIII $\leq 2\%$). Анализът на пробите плазма е проведен в централна лаборатория и е използван едноетапен коагулационен метод.

От общо 195 участници с тежка форма на хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$) са получени фармакокинетичните параметри, включени в набора от фармакокинетични анализи по протокол. Категоризирането на тези анализи за кърмачета (1 месец до < 2 годишна възраст), деца (2 до < 5 годишна възраст), по-големи деца (5 до < 12 годишна възраст), юноши (12 до < 18 годишна възраст) и възрастни (18 или повече години) се използва за обобщаване на фармакокинетичните параметри, като възрастта се определя като възраст към момента на инфузията.

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$)					
Параметър (средна стойност ± стандартно отклонение)	Кърмачета (n=5)	Деца (n=30)	По-големи деца (n=18)	Юноши (n=33)	Възрастни (n=109)
Обща AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Коригирано диференциално възстановяване при C _{max} (IU/dl на IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Полуживот (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Максимална плазмена концентрация след инфузия (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Средно време на задържане (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Обем на разпределение при стационарно състояние (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Клирънс (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Изчислен като (C_{max} – фактор VIII на изходно ниво) разделено на дозата в IU/kg, при което C_{max} е максимално измерения фактор VIII след инфузия.

Безопасността и хемостазната ефикасност на ADVATE при педиатричната популация е подобна на тази при възрастни пациенти. Коригираната стойност на възстановяване и терминалният

полуживот ($t_{1/2}$) са приблизително 20% по-ниски при малки деца (под 6 години), отколкото при възрастни, което може би се дължи отчасти на по-големия плазмен обем на килограм телесно тегло при по-малките пациенти.

В момента не се разполага с фармакокинетични данни за приложението на ADVATE при нелекувани досега пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно приложение, локална токсичност и генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Манитол

Натриев хлорид

Хистидин

Трехалоза

Калциев хлорид

Трометамол

Полисорбат 80

Глутатион (редуциран).

Разтворител:

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Все пак е доказана химическа и физична стабилност в периода на използване за 3 часа при 25 °C на готовия за употреба разтвор.

В рамките на срока на годност, този продукт може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца. Краят на 6-те месеца от датата на преместването му на стайна температура трябва да се отбележи върху картонената опаковка на продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

ADVATE с приспособление BAXJECT II: Флаконът на продукта да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ADVATE в система BAXJECT III: Запечатаният блистер да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствен продукт след разтваряне, вижте т.6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флаконът с прах и флаконът с 5 ml разтворител са от стъкло тип I, затворени с хлоробутилови или бромбутилови гумени запушалки. Продуктът се предлага в една от следните конфигурации:

- ADVATE с приспособление BAXJECT II: Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах за инжекционен разтвор, 1 флакон с 5 ml разтворител и приспособление за разтваряне (BAXJECT II).
- ADVATE в система BAXJECT III: Всяка опаковка съдържа готова за употреба система BAXJECT III в запечатан блистер (флаконът с прах и флаконът с 5 ml разтворител са предварително сглобени със системата за разтваряне).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ADVATE трябва да се прилага интравенозно след разтваряне на продукта.

Приготвеният разтвор трябва да се прегледа визуално за видими частици и/или промяна на цвета.

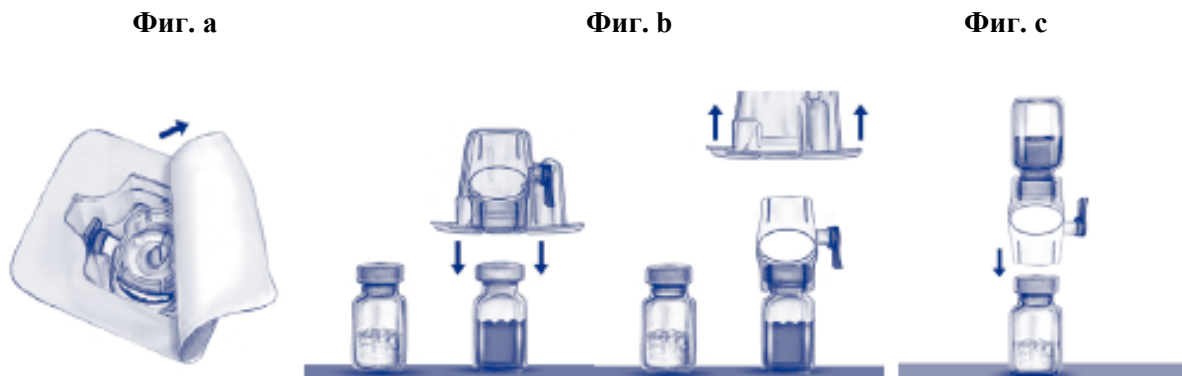
След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

- За приложението е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.
- Да се използва не по-късно от 3 часа след разтваряне.
- След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на разтвора с приспособлението BAXJECT II

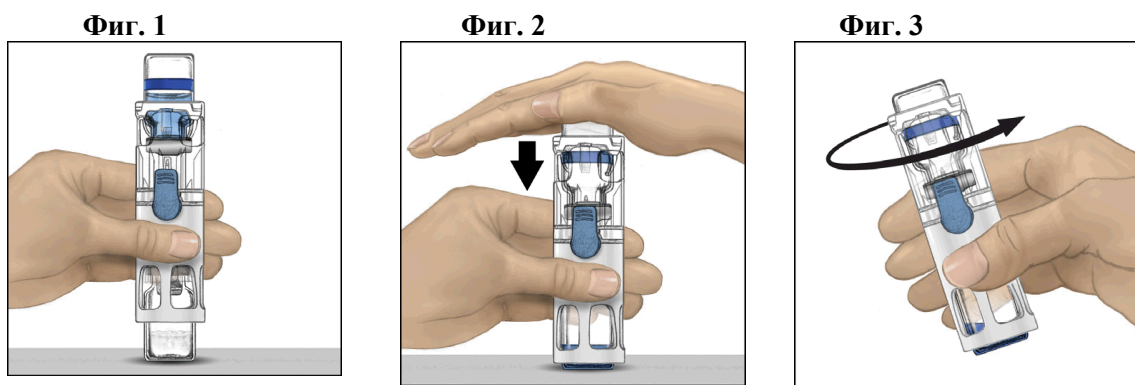
- За разтварянето трябва да се използва само водата за инжекции и приспособлението за разтваряне, приложени в опаковката.
 - Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, неговата стерилна бариерна система или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 - Трябва да се използва асептична техника
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете двата флакона с ADVATE прах и разтворител и ги оставете да достигнат стайна температура (между 15 °C и 25 °C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отстранете капачките на флаконите с праха за инжекционен разтвор и с разтворителя.
 4. Почистете запушалките с тампони, напоени със спирт. Поставете флаконите върху гладка чиста повърхност.
 5. Отворете опаковката на приспособлението BaxJect II, като отстраните хартиената ѝ стена, без да докосвате вътрешността (Фиг. а). Не изваждайте приспособлението от опаковката му. Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 6. Обърнете опаковката обратно (с изпъкналата част нагоре) и вкарайте прозрачния пластмасов шип през запушалката във флакона с разтворителя. Хванете опаковката за краищата ѝ и я издърпайте от приспособлението BaxJect II (Фиг. b). Не отстранявайте синята капачка от приспособлението BAXJECT II.
 7. За разтваряне трябва да се използват само приложените в опаковката стерилна вода за инжекции и приспособление за разтваряне. След като сте прикрепили приспособлението BaxJect II към флакона с разтворителя, обърнете системата така, че флаконът с разтворителя да застане върху приспособлението BaxJect II. Вкарайте белия пластмасов

- шип през запушалката във флакона с прах ADVATE. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с прах ADVATE (Фиг. с).
8. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на вещество. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.



Приготвяне на разтвора със системата BAXJECT III

- Да не се използва, ако капакът не е напълно запечатан върху блистера.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете запечатания блистер (съдържащ флаконите с прах и разтворител, предварително сглобени със системата за разтваряне) и го оставете да достигне стайна температура (между 15°C и 25°C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отворете опаковката на ADVATE, като отстраните капака. Извадете системата BAXJECT III от блистера.
 4. Поставете ADVATE върху равна повърхност с флакона с разтворител нагоре (фиг. 1). На флакона с разтворител има синя черта. Не отстранявайте синята капачка, докато не бъдете инструктирани за това на по-късен етап.
 5. Като с една ръка придържате ADVATE в системата BAXJECT III, с другата натиснете силно надолу флакона с разтворител, докато системата не се прибере напълно и разтворителят не потече във флакона с ADVATE (фиг. 2). Не накланяйте системата, докато прехвърлянето не приключи.
 6. Уверете се, че прехвърлянето на разтворителя е приключило. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на веществото. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.



Приложение

Спазвайте асептична техника:

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат огледани преди приложение за видими частици, винаги когато разтворът и опаковката позволяват това. Трябва да се ползват само бистри и безцветни разтвори.

1. Отстранете синята капачка от приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III.
2. Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото.
3. Отделете спринцовката.
4. Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента, ненадвишаваща 10 ml в минута. Честотата на пулса трябва да се определи преди и по време на въвеждането на ADVATE. Ако се установи значително ускорение на пулса, обикновено намаляването на скоростта на въвеждане или временното спиране на интравенозното приложение, ще доведе до бързо изчезване на симптомите. (вижте точки 4.4 и 4.8).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 02 март 2004 год.
Дата на последно подновяване: 20 декември 2013 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа номинално количество 1500 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа (octocog alfa). След разтваряне всеки ml инжекционен разтвор ADVATE съдържа приблизително 300 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа.

Активността (международни единици) се определя съгласно Европейската фармакопея с хромогенна проба. Специфичната активност на ADVATE е приблизително 4 520-11 300 IU/mg протеин.

Октоког алфа (човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК)) е пречистен протеин от 2332 аминокиселини. Той е получен по рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на Китайски хамстер (СНО). Приготвен е без прибавяне на каквито и да са протеини от човешки или животински произход (екзогенни) в процеса на клетъчно култивиране, пречистването или производство на крайния продукт.

Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 0,45 mmol натрий (10 mg) на флакон

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: Бял до почти бял ронлив прах

Разтворител: Прозрачен и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). ADVATE е показан при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, притежаващ опит в лечението на хемофилия, и при реанимационно оборудване на разположение, в случай на анафилаксия.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и степента на кръвоизлива, както и от клиничното състояние на пациента.

Броят единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които отговарят на стандарта на СЗО за продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в процент (спрямо нормалната човешка плазма), или в IU (които отговарят на Международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството фактор VIII, което се съдържа в един ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се прави въз основа на емпиричното правило, че 1 IU фактор VIII на kg телесна маса повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата дозата се определя по следната формула:

Необходим брой единици (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0,5

В следните случаи на хеморагични епизоди през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица 1 може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Таблица 1 Ръководство за дозиране при кръвоизливи и хирургични операции		
Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента.
По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом.	30 – 60	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и острите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи.	60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъб.	30 – 60	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента.
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пред- и постоперативно)	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

По време на лечението се препоръчва по подходящ начин да се определя плазменото ниво на фактор VIII, което да служи при определяне на дозата, която ще се прилага, и на честотата на повтаряне на инжекцията. Особено в случаи на големи хирургични операции, прецизният контрол на заместителната терапия чрез определяне на плазмената активност на фактор VIII

е задължителен. Ефектът на фактор VIII може да показва индивидуални различия между отделните пациенти, тъй като се постигат различни нива на възстановяване *in vivo* и са установени различни стойности на полумелиминиране.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А, обичайните дози на фактор VIII са 20 до 40 IU на kg телесно тегло през интервали от 2 до 3 дни.

Педиатрична популация

При лечение по необходимост при педиатрични пациенти (на възраст от 0 до 18 години), дозирането не се различава от това при възрастните пациенти. За профилактично лечение при пациенти на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU фактор VIII на kg телесно тегло, прилагани 3-4 пъти седмично.

Начин на приложение

ADVATE трябва да се прилага интравенозно. Когато се прилага от лица, които не са медицински специалисти, те трябва да бъдат подходящо обучени.

Скоростта на приложение трябва да се определи така, че да не предизвиква неприятни усещания у пациента и да не надвишава 10 ml/min.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без видими частици и е с pH от 6,7 до 7,3.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества посочени в точка 6.1, или към миши или хамстеров протеин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

При употребата на ADVATE се съобщават алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Продуктът съдържа следи от миши и хамстеров протеин. При поява на симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат предупредени незабавно да прекратят употребата на продукта и да се свържат с лекаря си. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните симптоми на реакциите на свръхчувствителност, които включват уртики, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, задух, хипотония и анафилаксия.

В случай на анафилактичен шок, трябва да се започне стандартно лечение на шока.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибитори може да се развият след първите 100 дни експозиция.

Случаи на повторно развитие на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт, съдържащ фактор VIII към друг при предходно лекувани пациенти с повече от 100 дни експозиция и с анамнеза за развитие на инхибитори. Поради това се препоръчва

внимателно да се проследяват всички пациенти за поява на инхибитори след всяко преминаване към друг продукт.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, които присъстват преходно или остават с постоянно ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Свързани с катетъра усложнения при лечението

Ако се налага използването на изделие за централен венозен достъп (CVAD), трябва да се има предвид рискът от свързаните с него усложнения, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетъра.

Свързани с помощно вещество съображения

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg натрий на флакон, което е еквивалентно на 0,5% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Силно се препоръчва всеки път, когато ADVATE се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да бъдат записвани с цел запазване на връзката между пациента и партидата на лекарствения продукт.

Педиатрична популация:

Изложените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с ADVATE.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания при животни за влиянието на фактор VIII върху репродукцията. Въз основа на редките случаи на хемофилия А при жени, няма достатъчно опит от употребата на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Затова фактор VIII трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клинични проучвания с ADVATE включват 418 лица с поне една експозиция на ADVATE, като се съобщават общо 93 нежелани лекарствени реакции (НЛР). НЛР, възникнали с най-голяма

честота са развитие на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори), главоболие и висока температура.

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и щипане на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, гадене, задух) са наблюдавани рядко и могат в някои случаи да еволюират до тежка анафилаксия (включително шок).

Може да се наблюдава развитие на антитела към протеин от мишка и/или хамстер със съответните реакции на свръхчувствителност.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с ADVATE. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Табличен списък на нежеланите реакции

В следната таблица 2 е представена честотата на нежеланите лекарствени реакции при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения. Таблицата е според системно-органната класификация на MedDRA (СОК и предпочитан термин).

Категориите на честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изчислена). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се представят в низходящ ред по сериозност.

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Инфекции и инфестации	Инфлуенца	Нечести
	Ларингит	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII	Нечести (РТР) ^d Много чести (РUP) ^d
	Лимфангит	Нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	С неизвестна честота
	Свръхчувствителност ^c	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Световъртеж	Нечести
	Нарушена памет	Нечести
	Синкоп	Нечести
	Тремор	Нечести
	Мигрена	Нечести
	Дисгезия	Нечести
Нарушения на очите	Възпаление на очите	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
Съдови нарушения	Хематом	Нечести
	Горещи вълни	Нечести
	Бледост	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Нечести
	Коремна болка в горната част	Нечести

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органични класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Гадене	Нечести
	Повръщане	Нечести
	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Уртикария	Нечести
	Фебрилитет	Чести
	Периферни отоци	Нечести
	Гръдна болка	Нечести
	Гръден дискомфорт	Нечести
	Втрисане	Нечести
	Чувствате се необичайно	Нечести
	Хематом на мястото на пункция на съда	Нечести
	Умора	С неизвестна честота
	Реакция на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
	Неразположение	С неизвестна честота
Изследвания	Намален брой моноцити	Нечести
	Понижено ниво на коагулационен фактор VIII ^b	Нечести
	Понижен хематокрит	Нечести
	Отклонения в резултатите от лабораторни тестове	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат от интервенции	Усложнения след интервенцията	Нечести
	Кръвоизлив след интервенцията	Нечести
	Реакции на мястото на интервенция	Нечести

- a) Изчислена на базата на общия брой на пациентите, които са получили ADVATE (418).
- b) Неочакваното понижаване на нивото на коагулационния фактор VIII е наблюдавано при един пациент по време на непрекъснатата инфузия на ADVATE след хирургична интервенция (на 10-14 ден след операцията). През цялото време в този период е поддържана хемостаза, като плазменото ниво на фактор VIII и скоростта на клирънс са се върнали в нормални стойности до 15-ия ден след операцията. Тестовите за инхибитори на фактор VIII, извършени след спиране на непрекъснатата интравенозна инфузия и в края на проучването, са били отрицателни.
- c) НЛР, разяснени в раздела по-долу.
- d) Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. РТР = лекувани преди това пациенти, РУР = нелекувани преди това пациенти

Описание на определени нежелани реакции

НЛР, специфични за остатъците от производствения процес

От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за наличие на антитела срещу клетъчен протеин от овариални клетки на китайски хамстер (СНО) клетъчен протеин), 3-ма са показали статистически значима тенденция на нарастване на титрите, 4-ма са имали устойчиви пикове или преходни островърхи максимуми, а при един от пациентите са налице и двете, но без проява на каквито и да са други клинични симптоми. От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за оценка на антитела срещу миши IgG, 10-на показват статистически значима тенденция на нарастване, 2-ма имат устойчив пик или преходен островърх максимум, а при един се наблюдават и двете. Четирима от посочените пациенти съобщават за изолирани епизоди на уртикария, сърбеж, обрив и леко повишен брой на еозинофилите в периода на повтарящи се експозиции на проучвания продукт.

Свърхчувствителност

Алергичният тип реакции включват анафилаксия и са били проявени като замайване, парестезии, обрив, зачервяване, подуване на лицето, уртикария и сърбеж.

Педиатрична популация

Освен развитието на инхибитори при нелекуваните до момента педиатрични пациенти (PUP) и свързаните с катетъра усложнения, при клиничните проучвания не са отбелязани възрастово специфични разлики в НЛР

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране на рекомбинантния човешки коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства; коагулационен фактор VIII; АТС код: B02BD02.

Комплексът от фактор VIII и фактор на von Willebrand се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на von Willebrand), които имат различни физиологични функции. ADVATE съдържа рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа), гликопротеин, който е биологично еквивалентен на фактор VIII, гликопротеин, който се съдържа в човешката плазма.

Октоког алфа е гликопротеин, който се състои от 2332 аминокиселини и има приблизителна молекулна маса 280 kD. След инфузия на пациент с хемофилия, октоког алфа се свързва с ендогенния фактор на von Willebrand в циркулиращата кръв на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, който ускорява конверсията на фактор X до активен фактор X. Активираният фактор X конвертира протромбин в тромбин. На свой ред тромбинът превръща фибриногена във фибрин и позволява образуването на съсирек. Хемофилия А е свързано с пола наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на понижено ниво на активността на фактор VIII, и в резултат води до обилни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, които възникват спонтанно, или в резултат от инцидент, или хирургична травма. Плазмените нива на фактор VIII се повишават чрез прилагане на заместителна терапия, която позволява временно коригиране на дефицита на фактор VIII и корекция на склонността към кръвоизливи.

При пациентите с инхибитори са събрани данни относно предизвикването на имунна толерантност (ITI). В хода на подпроучване на PUP проучване 060103 е документирано ITI лечение при 11 PUP. Извършен е ретроспективен преглед на картоните на 30 педиатрични пациенти на ITI (в изпитване 060103). Неинтервенционен проспективен регистър (PASS-INT-004) документира ITI при 44 педиатрични и възрастни пациенти, 36 от които са преминали ITI лечение. Данните показват, че може да бъде постигната имунна толерантност.

В проучването 060201 се сравняват две дългосрочни схеми на профилактично лечение при 53 пациенти, лекувани преди това (РТР): индивидуализиран и ръководен от

фармакокинетиката режим на дозиране (в диапазон от 20 до 80 IU фактор VIII на kg телесно тегло на интервали от 72 ± 6 часа, n=23) и стандартен профилактичен режим на дозиране (20 до 40 IU/kg на всеки 48 ± 6 часа, n=30). Ръководеният от фармакокинетиката режим на дозиране (по определена формула) цели да поддържа най-ниските нива на фактор VIII $\geq 1\%$ при интервал на дозите от 72 часа. Данните на това проучване показват, че двата режима на дозиране са сравними по отношение на намаляване честотата на кървене.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ADVATE във всички подгрупи на педиатричната популация с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII) от „Предизвикване на имунна толерантност (ITI) при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII), които са развили инхибитори срещу фактор VIII” и „лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII)”. (виж точки 4.2 относно информация за педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Всички фармакокинетични проучвания върху ADVATE са проведени при лекувани преди това пациенти с тежка или умерено тежка форма на хемофилия А (изходни стойности на фактор VIII $\leq 2\%$). Анализът на пробите плазма е проведен в централна лаборатория и е използван едноетапен коагулационен метод.

От общо 195 участници с тежка форма на хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$) са получени фармакокинетичните параметри, включени в набора от фармакокинетични анализи по протокол. Категоризирането на тези анализи за кърмачета (1 месец до < 2 годишна възраст), деца (2 до < 5 годишна възраст), по-големи деца (5 до < 12 годишна възраст), юноши (12 до < 18 годишна възраст) и възрастни (18 или повече години) се използва за обобщаване на фармакокинетичните параметри, като възрастта се определя като възраст към момента на инфузията.

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$)					
Параметър (средна стойност ± стандартно отклонение)	Кърмачета (n=5)	Деца (n=30)	По-големи деца (n=18)	Юноши (n=33)	Възрастни (n=109)
Обща AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Коригирано диференциално възстановяване при C _{max} (IU/dl на IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Полуживот (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Максимална плазмена концентрация след инфузия (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Средно време на задържане (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Обем на разпределение при стационарно състояние (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Клирънс (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Изчислен като (C_{max} – фактор VIII на изходно ниво) разделено на дозата в IU/kg, при което C_{max} е максимално измерения фактор VIII след инфузия.

Безопасността и хемостазната ефикасност на ADVATE при педиатричната популация е подобна на тази при възрастни пациенти. Коригираната стойност на възстановяване и терминалният

полуживот ($t_{1/2}$) са приблизително 20% по-ниски при малки деца (под 6 години), отколкото при възрастни, което може би се дължи отчасти на по-големия плазмен обем на килограм телесно тегло при по-малките пациенти.

В момента не се разполага с фармакокинетични данни за приложението на ADVATE при нелекувани досега пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно приложение, локална токсичност и генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Манитол

Натриев хлорид

Хистидин

Трехалоза

Калциев хлорид

Трометамол

Полисорбат 80

Глутатион (редуциран).

Разтворител:

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Все пак е доказана химическа и физична стабилност в периода на използване за 3 часа при 25 °C на готовия за употреба разтвор.

В рамките на срока на годност, този продукт може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца. Краят на 6-те месеца от датата на преместването му на стайна температура трябва да се отбележи върху картонената опаковка на продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

ADVATE с приспособление BAXJECT II: Флаконът на продукта да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ADVATE в система BAXJECT III: Запечатаният блистер да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствен продукт след разтваряне, вижте т.6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флаконът с прах и флаконът с 5 ml разтворител са от стъкло тип I, затворени с хлоробутилови или бромбутилови гумени запушалки. Продуктът се предлага в една от следните конфигурации:

- ADVATE с приспособление BAXJECT II: Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах за инжекционен разтвор, 1 флакон с 5 ml разтворител и приспособление за разтваряне (BAXJECT II).
- ADVATE в система BAXJECT III: Всяка опаковка съдържа готова за употреба система BAXJECT III в запечатан блистер (флаконът с прах и флаконът с 5 ml разтворител са предварително сглобени със системата за разтваряне).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ADVATE трябва да се прилага интравенозно след разтваряне на продукта.

Приготвеният разтвор трябва да се прегледа визуално за видими частици и/или промяна на цвета.

След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

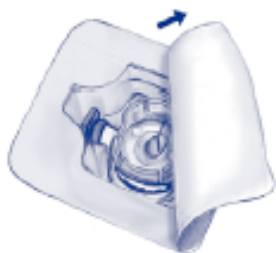
- За приложението е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.
- Да се използва не по-късно от 3 часа след разтваряне.
- След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на разтвора с приспособлението BAXJECT II

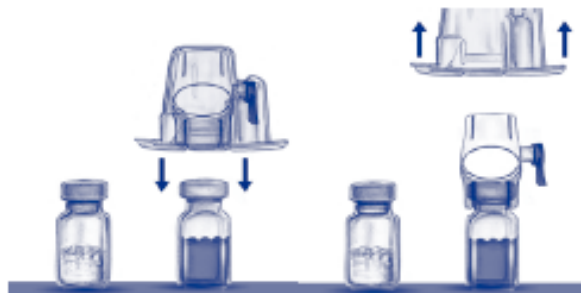
- За разтварянето трябва да се използва само водата за инжекции и приспособлението за разтваряне, приложени в опаковката.
 - Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, неговата стерилна бариерна система или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 - Трябва да се използва асептична техника.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете двата флакона с ADVATE прах и разтворител и ги оставете да достигнат стайна температура (между 15 °C и 25 °C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отстранете капачките на флаконите с праха за инжекционен разтвор и с разтворителя.
 4. Почистете запушалките с тампони, напоени със спирт. Поставете флаконите върху гладка чиста повърхност.
 5. Отворете опаковката на приспособлението BaxJect II, като отстраните хартиената ѝ стена, без да докосвате вътрешността (Фиг. а). Не изваждайте приспособлението от опаковката му. Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 6. Обърнете опаковката обратно (с изпъкналата част нагоре) и вкарайте прозрачния пластмасов шип през запушалката във флакона с разтворителя. Хванете опаковката за краищата ѝ и я издърпайте от приспособлението BaxJect II (Фиг. b). Не отстранявайте синята капачка от приспособлението BAXJECT II.
 7. За разтваряне трябва да се използват само приложените в опаковката стерилна вода за инжекции и приспособление за разтваряне. След като сте прикрепили приспособлението BaxJect II към флакона с разтворителя, обърнете системата така, че флаконът с разтворителя да застане върху приспособлението BaxJect II. Вкарайте белия пластмасов

- шип през запушалката във флакона с прах ADVATE. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с прах ADVATE (Фиг. с).
8. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на вещество. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

Фиг. а



Фиг. b



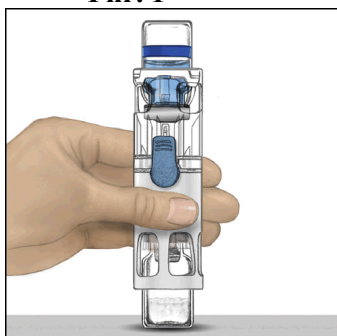
Фиг. с



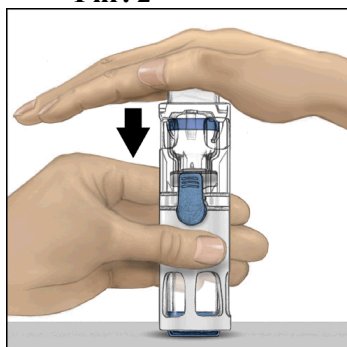
Приготвяне на разтвора със системата BAXJECT III

- Да не се използва, ако капакът не е напълно запечатан върху блистера.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете запечатания блистер (съдържащ флаконите с прах и разтворител, предварително сглобени със системата за разтваряне) и го оставете да достигне стайна температура (между 15°C и 25°C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отворете опаковката на ADVATE, като отстраните капака. Извадете системата BAXJECT III от блистера.
 4. Поставете ADVATE върху равна повърхност с флакона с разтворител нагоре (фиг. 1). На флакона с разтворител има синя черта. Не отстранявайте синята капачка, докато не бъдете инструктирани за това на по-късен етап.
 5. Като с една ръка придържате ADVATE в системата BAXJECT III, с другата натиснете силно надолу флакона с разтворител, докато системата не се прибере напълно и разтворителят не потече във флакона с ADVATE (фиг. 2). Не накланяйте системата, докато прехвърлянето не приключи.
 6. Уверете се, че прехвърлянето на разтворителя е приключило. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на веществото. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

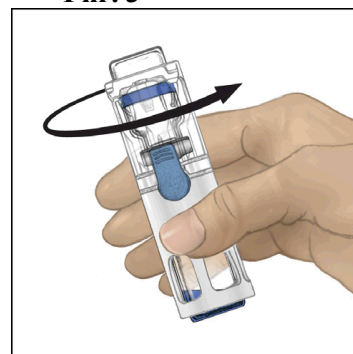
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Приложение

Спазвайте асептична техника:

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат огледани преди приложение за видими частици, винаги когато разтворът и опаковката позволяват това. Трябва да се ползват само бистри и безцветни разтвори.

1. Отстранете синята капачка от приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III.
2. Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото.
3. Отделете спринцовката.
4. Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента, ненадвишаваща 10 ml в минута. Честотата на пулса трябва да се определи преди и по време на въвеждането на ADVATE. Ако се установи значително ускорение на пулса, обикновено намаляването на скоростта на въвеждане или временното спиране на интравенозното приложение, ще доведе до бързо изчезване на симптомите. (вижте точки 4.4 и 4.8).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 02 март 2004 год.
Дата на последно подновяване: 20 декември 2013 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа номинално количество 2000 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа (octocog alfa). След разтваряне всеки ml инжекционен разтвор ADVATE съдържа приблизително 400 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа.

Активността (международни единици) се определя съгласно Европейската фармакопея с хромогенна проба. Специфичната активност на ADVATE е приблизително 4 520-11 300 IU/mg протеин.

Октоког алфа (човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК)) е пречистен протеин от 2332 аминокиселини. Той е получен по рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на Китайски хамстер (СНО). Приготвен е без прибавяне на каквито и да са протеини от човешки или животински произход (екзогенни) в процеса на клетъчно култивиране, пречистването или производство на крайния продукт.

Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 0,45 mmol натрий (10 mg) на флакон

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: Бял до почти бял ронлив прах

Разтворител: Прозрачен и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). ADVATE е показан при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, притежаващ опит в лечението на хемофилия, и при реанимационно оборудване на разположение, в случай на анафилаксия.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и степента на кръвоизлива, както и от клиничното състояние на пациента.

Броят единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които отговарят на стандарта на СЗО за продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в процент (спрямо нормалната човешка плазма), или в IU (които отговарят на Международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството фактор VIII, което се съдържа в един ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се прави въз основа на емпиричното правило, че 1 IU фактор VIII на kg телесна маса повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата дозата се определя по следната формула:

Необходим брой единици (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0,5

В следните случаи на хеморагични епизоди през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица 1 може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Таблица 1 Ръководство за дозиране при кръвоизливи и хирургични операции		
Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента.
По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом.	30 – 60	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и острите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи.	60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъб.	30 – 60	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента.
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пред- и постоперативно)	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

По време на лечението се препоръчва по подходящ начин да се определя плазменото ниво на фактор VIII, което да служи при определяне на дозата, която ще се прилага, и на честотата на повтаряне на инжекцията. Особено в случаи на големи хирургични операции, прецизният контрол на заместителната терапия чрез определяне на плазмената активност на фактор VIII

е задължителен. Ефектът на фактор VIII може да показва индивидуални различия между отделните пациенти, тъй като се постигат различни нива на възстановяване *in vivo* и са установени различни стойности на полумелиминирание.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А, обичайните дози на фактор VIII са 20 до 40 IU на kg телесно тегло през интервали от 2 до 3 дни.

Педиатрична популация

При лечение по необходимост при педиатрични пациенти (на възраст от 0 до 18 години), дозирането не се различава от това при възрастните пациенти. За профилактично лечение при пациенти на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU фактор VIII на kg телесно тегло, прилагани 3-4 пъти седмично.

Начин на приложение

ADVATE трябва да се прилага интравенозно. Когато се прилага от лица, които не са медицински специалисти, те трябва да бъдат подходящо обучени.

Скоростта на приложение трябва да се определи така, че да не предизвиква неприятни усещания у пациента и да не надвишава 10 ml/min.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без видими частици и е с pH от 6,7 до 7,3.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества посочени в точка 6.1, или към миши или хамстеров протеин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

При употребата на ADVATE се съобщават алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Продуктът съдържа следи от миши и хамстеров протеин. При поява на симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат предупредени незабавно да прекратят употребата на продукта и да се свържат с лекаря си. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните симптоми на реакциите на свръхчувствителност, които включват уртики, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, задух, хипотония и анафилаксия.

В случай на анафилактичен шок, трябва да се започне стандартно лечение на шока.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най висок през първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибитори може да се развият след първите 100 дни експозиция.

Случаи на повторно развитие на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт, съдържащ фактор VIII към друг при предходно лекувани пациенти с повече от 100 дни експозиция и с анамнеза за развитие на инхибитори. Поради това се препоръчва

внимателно да се проследяват всички пациенти за поява на инхибитори след всяко преминаване към друг продукт.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, които присъстват преходно или остават с постоянно ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Свързани с катетъра усложнения при лечението

Ако се налага използването на изделие за централен венозен достъп (CVAD), трябва да се има предвид рискът от свързаните с него усложнения, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетъра.

Свързани с помощно вещество съображения

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg натрий на флакон, което е еквивалентно на 0,5% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Силно се препоръчва всеки път, когато ADVATE се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да бъдат записвани с цел запазване на връзката между пациента и партидата на лекарствения продукт.

Педиатрична популация:

Изложените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с ADVATE.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания при животни за влиянието на фактор VIII върху репродукцията. Въз основа на редките случаи на хемофилия А при жени, няма достатъчно опит от употребата на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Затова фактор VIII трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клинични проучвания с ADVATE включват 418 лица с поне една експозиция на ADVATE, като се съобщават общо 93 нежелани лекарствени реакции (НЛР). НЛР, възникнали с най-голяма

честота са развитие на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори), главоболие и висока температура.

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и щипане на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, гадене, задух) са наблюдавани рядко и могат в някои случаи да еволюират до тежка анафилаксия (включително шок).

Може да се наблюдава развитие на антитела към протеин от мишка и/или хамстер със съответните реакции на свръхчувствителност.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с ADVATE. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Табличен списък на нежеланите реакции

В следната таблица 2 е представена честотата на нежеланите лекарствени реакции при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения. Таблицата е според системно-органната класификация на MedDRA (СОК и предпочитан термин).

Категориите на честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изчислена). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се представят в низходящ ред по сериозност.

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Инфекции и инфестации	Инфлуенца	Нечести
	Ларингит	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII	Нечести (РТР) ^d Много чести (РUP) ^d
	Лимфангит	Нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	С неизвестна честота
	Свръхчувствителност ^c	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Световъртеж	Нечести
	Нарушена памет	Нечести
	Синкоп	Нечести
	Тремор	Нечести
	Мигрена	Нечести
	Дисгезия	Нечести
Нарушения на очите	Възпаление на очите	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
Съдови нарушения	Хематом	Нечести
	Горещи вълни	Нечести
	Бледост	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Нечести
	Коремна болка в горната част	Нечести

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органични класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Гадене	Нечести
	Повръщане	Нечести
	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Уртикария	Нечести
	Фебрилитет	Чести
	Периферни отоци	Нечести
	Гръдна болка	Нечести
	Гръден дискомфорт	Нечести
	Втрисане	Нечести
	Чувствате се необичайно	Нечести
	Хематом на мястото на пункция на съда	Нечести
	Умора	С неизвестна честота
	Реакция на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
	Неразположение	С неизвестна честота
Изследвания	Намален брой моноцити	Нечести
	Понижено ниво на коагулационен фактор VIII ^b	Нечести
	Понижен хематокрит	Нечести
	Отклонения в резултатите от лабораторни тестове	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат от интервенции	Усложнения след интервенцията	Нечести
	Кръвоизлив след интервенцията	Нечести
	Реакции на мястото на интервенция	Нечести

- a) Изчислена на базата на общия брой на пациентите, които са получили ADVATE (418).
- b) Неочакваното понижаване на нивото на коагулационния фактор VIII е наблюдавано при един пациент по време на непрекъснатата инфузия на ADVATE след хирургична интервенция (на 10-14 ден след операцията). През цялото време в този период е поддържана хемостаза, като плазменото ниво на фактор VIII и скоростта на клирънс са се върнали в нормални стойности до 15-ия ден след операцията. Тестовите за инхибитори на фактор VIII, извършени след спиране на непрекъснатата интравенозна инфузия и в края на проучването, са били отрицателни.
- c) НЛР, разяснени в раздела по-долу.
- d) Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. РТР = лекувани преди това пациенти, РУР = нелекувани преди това пациенти

Описание на определени нежелани реакции

НЛР, специфични за остатъците от производствения процес

От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за наличие на антитела срещу клетъчен протеин от овариални клетки на китайски хамстер (СНО) клетъчен протеин), 3-ма са показали статистически значима тенденция на нарастване на титрите, 4-ма са имали устойчиви пикове или преходни островърхи максимуми, а при един от пациентите са налице и двете, но без проява на каквито и да са други клинични симптоми. От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за оценка на антитела срещу миши IgG, 10-на показват статистически значима тенденция на нарастване, 2-ма имат устойчив пик или преходен островърх максимум, а при един се наблюдават и двете. Четирима от посочените пациенти съобщават за изолирани епизоди на уртикария, сърбеж, обрив и леко повишен брой на еозинофили в периода на повтарящи се експозиции на проучвания продукт.

Свърхчувствителност

Алергичният тип реакции включват анафилаксия и са били проявени като замайване, парестезии, обрив, зачервяване, подуване на лицето, уртикария и сърбеж.

Педиатрична популация

Освен развитието на инхибитори при нелекуваните до момента педиатрични пациенти (PUP) и свързаните с катетъра усложнения, при клиничните проучвания не са отбелязани възрастово специфични разлики в НЛР

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране на рекомбинантния човешки коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства; коагулационен фактор VIII; АТС код: B02BD02.

Комплексът от фактор VIII и фактор на von Willebrand се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на von Willebrand), които имат различни физиологични функции. ADVATE съдържа рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа), гликопротеин, който е биологично еквивалентен на фактор VIII, гликопротеин, който се съдържа в човешката плазма.

Октоког алфа е гликопротеин, който се състои от 2332 аминокиселини и има приблизителна молекулна маса 280 kD. След инфузия на пациент с хемофилия, октоког алфа се свързва с ендогенния фактор на von Willebrand в циркулиращата кръв на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, който ускорява конверсията на фактор X до активирания фактор X. Активираният фактор X конвертира протромбина в тромбин. На свой ред тромбинът превръща фибриногена във фибрин и позволява образуването на съсирек. Хемофилия А е свързано с пола наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на понижено ниво на активността на фактор VIII, и в резултат води до обилни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, които възникват спонтанно, или в резултат от инцидент, или хирургична травма. Плазмените нива на фактор VIII се повишават чрез прилагане на заместителна терапия, която позволява временно коригиране на дефицита на фактор VIII и корекция на склонността към кръвоизливи.

При пациентите с инхибитори са събрани данни относно предизвикването на имунна толерантност (ITI). В хода на подпроучване на PUP проучване 060103 е документирано ITI лечение при 11 PUP. Извършен е ретроспективен преглед на картоните на 30 педиатрични пациенти на ITI (в изпитване 060103). Неинтервенционен проспективен регистър (PASS-INT-004) документира ITI при 44 педиатрични и възрастни пациенти, 36 от които са преминали ITI лечение. Данните показват, че може да бъде постигната имунна толерантност.

В проучването 060201 се сравняват две дългосрочни схеми на профилактично лечение при 53 пациенти, лекувани преди това (РТР): индивидуализиран и ръководен от

фармакокинетиката режим на дозиране (в диапазон от 20 до 80 IU фактор VIII на kg телесно тегло на интервали от 72 ± 6 часа, n=23) и стандартен профилактичен режим на дозиране (20 до 40 IU/kg на всеки 48 ± 6 часа, n=30). Ръководеният от фармакокинетиката режим на дозиране (по определена формула) цели да поддържа най-ниските нива на фактор VIII $\geq 1\%$ при интервал на дозите от 72 часа. Данните на това проучване показват, че двата режима на дозиране са сравними по отношение на намаляване честотата на кървене.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ADVATE във всички подгрупи на педиатричната популация с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII) от „Предизвикване на имунна толерантност (ITI) при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII), които са развили инхибитори срещу фактор VIII” и „лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII)”. (виж точки 4.2 относно информация за педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Всички фармакокинетични проучвания върху ADVATE са проведени при лекувани преди това пациенти с тежка или умерено тежка форма на хемофилия А (изходни стойности на фактор VIII $\leq 2\%$). Анализът на пробите плазма е проведен в централна лаборатория и е използван едноетапен коагулационен метод.

От общо 195 участници с тежка форма на хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$) са получени фармакокинетичните параметри, включени в набора от фармакокинетични анализи по протокол. Категоризирането на тези анализи за кърмачета (1 месец до < 2 годишна възраст), деца (2 до < 5 годишна възраст), по-големи деца (5 до < 12 годишна възраст), юноши (12 до < 18 годишна възраст) и възрастни (18 или повече години) се използва за обобщаване на фармакокинетичните параметри, като възрастта се определя като възраст към момента на инфузията.

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$)					
Параметър (средна стойност ± стандартно отклонение)	Кърмачета (n=5)	Деца (n=30)	По-големи деца (n=18)	Юноши (n=33)	Възрастни (n=109)
Обща AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Коригирано диференциално възстановяване при C _{max} (IU/dl на IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Полуживот (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Максимална плазмена концентрация след инфузия (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Средно време на задържане (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Обем на разпределение при стационарно състояние (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Клирънс (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Изчислен като (C_{max} – фактор VIII на изходно ниво) разделено на дозата в IU/kg, при което C_{max} е максимално измерения фактор VIII след инфузия.

Безопасността и хемостазната ефикасност на ADVATE при педиатричната популация е подобна на тази при възрастни пациенти. Коририраната стойност на възстановяване и терминалният полуживот ($t_{1/2}$) са приблизително 20% по-ниски при малки деца (под 6 години), отколкото при възрастни, което може би се дължи отчасти на по-големия плазмен обем на килограм телесно тегло при по-малките пациенти.

В момента не се разполага с фармакокинетични данни за приложението на ADVATE при нелекувани досега пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно приложение, локална токсичност и генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Манитол

Натриев хлорид

Хистидин

Трехалоза

Калциев хлорид

Трометамол

Полисорбат 80

Глутатион (редуциран).

Разтворител:

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Все пак е доказана химическа и физична стабилност в периода на използване за 3 часа при 25 °C на готовия за употреба разтвор.

В рамките на срока на годност, този продукт може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца. Краят на 6-те месеца от датата на преместването му на стайна температура трябва да се отбележи върху картонената опаковка на продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

ADVATE с приспособление BAXJECT II: Флаконът на продукта да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ADVATE в система BAXJECT III: Запечатаният блистер да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствен продукт след разтваряне, вижте т.6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флаконът с прах и флаконът с 5 ml разтворител са от стъкло тип I, затворени с хлоробутилови или бромбутилови гумени запушалки. Продуктът се предлага в една от следните конфигурации:

- ADVATE с приспособление BAXJECT II: Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах за инжекционен разтвор, 1 флакон с 5 ml разтворител и приспособление за разтваряне (BAXJECT II).
- ADVATE в система BAXJECT III: Всяка опаковка съдържа готова за употреба система BAXJECT III в запечатан блистер (флаконът с прах и флаконът с 5 ml разтворител са предварително сглобени със системата за разтваряне).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ADVATE трябва да се прилага интравенозно след разтваряне на продукта.

Приготвеният разтвор трябва да се прегледа визуално за видими частици и/или промяна на цвета.

След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

- За приложението е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.
- Да се използва не по-късно от 3 часа след разтваряне.
- След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

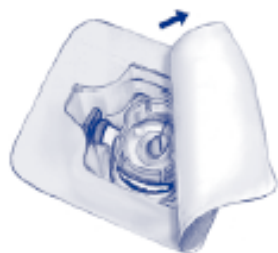
Приготвяне на разтвора с приспособлението BAXJECT II

- За разтварянето трябва да се използва само водата за инжекции и приспособлението за разтваряне, приложени в опаковката.
 - Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, неговата стерилна бариерна система или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 - Трябва да се използва асептична техника.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете двата флакона с ADVATE прах и разтворител и ги оставете да достигнат стайна температура (между 15 °C и 25 °C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отстранете капачките на флаконите с праха за инжекционен разтвор и с разтворителя.
 4. Почистете запушалките с тампони, напоени със спирт. Поставете флаконите върху гладка чиста повърхност.
 5. Отворете опаковката на приспособлението BaxJect II, като отстраните хартиената ѝ стена, без да докосвате вътрешността (Фиг. а). Не изваждайте приспособлението от опаковката му. Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 6. Обърнете опаковката обратно (с изпъкналата част нагоре) и вкарайте прозрачния пластмасов шип през запушалката във флакона с разтворителя. Хванете опаковката за краищата ѝ и я издърпайте от приспособлението BaxJect II (Фиг. b). Не отстранявайте синята капачка от приспособлението BAXJECT II.
 7. За разтваряне трябва да се използват само приложените в опаковката стерилна вода за инжекции и приспособление за разтваряне. След като сте прикрепили приспособлението

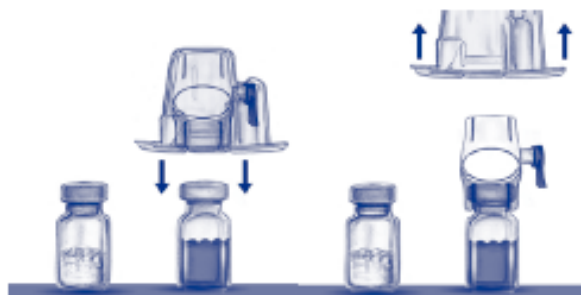
Вахјест II към флакона с разтворителя, обърнете системата така, че флаконът с разтворителя да застане върху приспособлението ВахJест II. Вкарайте белия пластмасов шип през запушалката във флакона с прах ADVATE. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с прах ADVATE (Фиг. с).

8. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на вещество. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

Фиг. а



Фиг. б



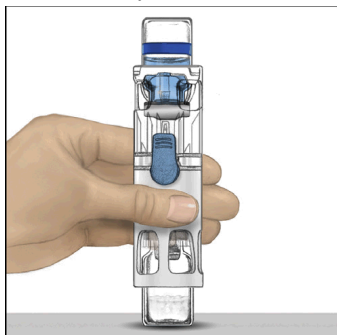
Фиг. с



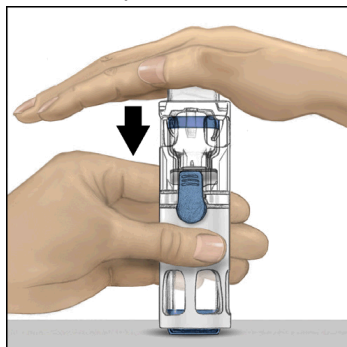
Приготвяне на развора със системата BAXJEST III

- Да не се използва, ако капакът не е напълно запечатан върху блистера.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете запечатания блистер (съдържащ флаконите с прах и разтворител, предварително сглобени със системата за разтваряне) и го оставете да достигне стайна температура (между 15°C и 25°C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отворете опаковката на ADVATE, като отстраните капака. Извадете системата BAXJEST III от блистера.
 4. Поставете ADVATE върху равна повърхност с флакона с разтворител нагоре (фиг. 1). На флакона с разтворител има синя черта. Не отстранявайте синята капачка, докато не бъдете инструктирани за това на по-късен етап.
 5. Като с една ръка придържате ADVATE в системата BAXJEST III, с другата натиснете силно надолу флакона с разтворител, докато системата не се прибере напълно и разтворителят не потече във флакона с ADVATE (фиг. 2). Не наклоняйте системата, докато прехвърлянето не приключи.
 6. Уверете се, че прехвърлянето на разтворителя е приключило. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на веществото. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

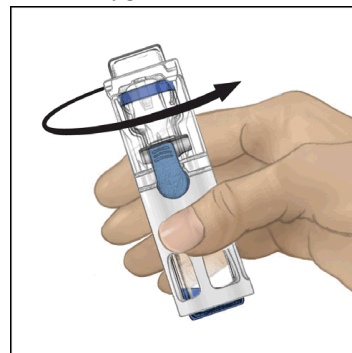
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Приложение

Спазвайте асептична техника:

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат огледани преди приложение за видими частици, винаги когато разтворът и опаковката позволяват това. Трябва да се ползват само бистри и безцветни разтвори.

1. Отстранете синята капачка от приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III.
2. Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото.
3. Отделете спринцовката.
4. Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента, ненадвишаваща 10 ml в минута. Честотата на пулса трябва да се определи преди и по време на въвеждането на ADVATE. Ако се установи значително ускорение на пулса, обикновено намаляването на скоростта на въвеждане или временното спиране на интравенозното приложение, ще доведе до бързо изчезване на симптомите. (вижте точки 4.4 и 4.8).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 02 март 2004 год.
Дата на последно подновяване: 20 декември 2013 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа номинално количество 3000 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа (octocog alfa). След разтваряне всеки ml инжекционен разтвор ADVATE съдържа приблизително 600 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа.

Активността (международни единици) се определя съгласно Европейската фармакопея с хромогенна проба. Специфичната активност на ADVATE е приблизително 4 520-11 300 IU/mg протеин.

Октоког алфа (човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК)) е пречистен протеин от 2332 аминокиселини. Той е получен по рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на Китайски хамстер (СНО). Приготвен е без прибавяне на каквито и да са протеини от човешки или животински произход (екзогенни) в процеса на клетъчно култивиране, пречистването или производство на крайния продукт.

Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 0,45 mmol натрий (10 mg) на флакон

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: Бял до почти бял ронлив прах

Разтворител: Прозрачен и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). ADVATE е показан при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, притежаващ опит в лечението на хемофилия, и при реанимационно оборудване на разположение, в случай на анафилаксия.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и степента на кръвоизлива, както и от клиничното състояние на пациента.

Броят единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които отговарят на стандарта на СЗО за продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в процент (спрямо нормалната човешка плазма), или в IU (които отговарят на Международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството фактор VIII, което се съдържа в един ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се прави въз основа на емпиричното правило, че 1 IU фактор VIII на kg телесна маса повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата дозата се определя по следната формула:

Необходим брой единици (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0,5

В следните случаи на хеморагични епизоди през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица 1 може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Таблица 1 Ръководство за дозиране при кръвоизливи и хирургични операции		
Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента.
По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом.	30 – 60	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и острите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи.	60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъб.	30 – 60	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента.
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пред- и постоперативно)	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

По време на лечението се препоръчва по подходящ начин да се определя плазменото ниво на фактор VIII, което да служи при определяне на дозата, която ще се прилага, и на честотата на повтаряне на инжекцията. Особено в случаи на големи хирургични операции, прецизният контрол на заместителната терапия чрез определяне на плазмената активност на фактор VIII

е задължителен. Ефектът на фактор VIII може да показва индивидуални различия между отделните пациенти, тъй като се постигат различни нива на възстановяване *in vivo* и са установени различни стойности на полумелиминиране.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А, обичайните дози на фактор VIII са 20 до 40 IU на kg телесно тегло през интервали от 2 до 3 дни.

Педиатрична популация

При лечение по необходимост при педиатрични пациенти (на възраст от 0 до 18 години), дозирането не се различава от това при възрастните пациенти. За профилактично лечение при пациенти на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU фактор VIII на kg телесно тегло, прилагани 3-4 пъти седмично.

Начин на приложение

ADVATE трябва да се прилага интравенозно. Когато се прилага от лица, които не са медицински специалисти, те трябва да бъдат подходящо обучени.

Скоростта на приложение трябва да се определи така, че да не предизвиква неприятни усещания у пациента и да не надвишава 10 ml/min.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без видими частици и е с pH от 6,7 до 7,3.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества посочени в точка 6.1, или към миши или хамстеров протеин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

При употребата на ADVATE се съобщават алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Продуктът съдържа следи от миши и хамстеров протеин. При поява на симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат предупредени незабавно да прекратят употребата на продукта и да се свържат с лекаря си. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните симптоми на реакциите на свръхчувствителност, които включват уртики, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, задух, хипотония и анафилаксия.

В случай на анафилактичен шок, трябва да се започне стандартно лечение на шока.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибитори може да се развият след първите 100 дни експозиция.

Случаи на повторно развитие на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт, съдържащ фактор VIII към друг при предходно лекувани пациенти с повече от 100 дни експозиция и с анамнеза за развитие на инхибитори. Поради това се препоръчва

внимателно да се проследяват всички пациенти за поява на инхибитори след всяко преминаване към друг продукт.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, които присъстват преходно или остават с постоянно ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Свързани с катетъра усложнения при лечението

Ако се налага използването на изделие за централен венозен достъп (CVAD), трябва да се има предвид рискът от свързаните с него усложнения, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетъра.

Свързани с помощно вещество съображения

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg натрий на флакон, което е еквивалентно на 0,5% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Силно се препоръчва всеки път, когато ADVATE се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да бъдат записвани с цел запазване на връзката между пациента и партидата на лекарствения продукт.

Педиатрична популация:

Изложените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с ADVATE.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания при животни за влиянието на фактор VIII върху репродукцията. Въз основа на редките случаи на хемофилия А при жени, няма достатъчно опит от употребата на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Затова фактор VIII трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клинични проучвания с ADVATE включват 418 лица с поне една експозиция на ADVATE, като се съобщават общо 93 нежелани лекарствени реакции (НЛР). НЛР, възникнали с най-голяма

честота са развитие на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори), главоболие и висока температура.

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и щипане на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, гадене, задух) са наблюдавани рядко и могат в някои случаи да еволюират до тежка анафилаксия (включително шок).

Може да се наблюдава развитие на антитела към протеин от мишка и/или хамстер със съответните реакции на свръхчувствителност.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с ADVATE. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Табличен списък на нежеланите реакции

В следната таблица 2 е представена честотата на нежеланите лекарствени реакции при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения. Таблицата е според системно-органната класификация на MedDRA (СОК и предпочитан термин).

Категориите на честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изчислена). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се представят в низходящ ред по сериозност.

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Инфекции и инфестации	Инфлуенца	Нечести
	Ларингит	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII	Нечести (РТР) ^d Много чести (РUP) ^d
	Лимфангит	Нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	С неизвестна честота
	Свръхчувствителност ^c	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Световъртеж	Нечести
	Нарушена памет	Нечести
	Синкоп	Нечести
	Тремор	Нечести
	Мигрена	Нечести
	Дисгезия	Нечести
Нарушения на очите	Възпаление на очите	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
Съдови нарушения	Хематом	Нечести
	Горещи вълни	Нечести
	Бледост	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Нечести
	Коремна болка в горната част	Нечести

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органични класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Гадене	Нечести
	Повръщане	Нечести
	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Уртикария	Нечести
	Фебрилитет	Чести
	Периферни отоци	Нечести
	Гръдна болка	Нечести
	Гръден дискомфорт	Нечести
	Втрисане	Нечести
	Чувствате се необичайно	Нечести
	Хематом на мястото на пункция на съда	Нечести
	Умора	С неизвестна честота
	Реакция на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
	Неразположение	С неизвестна честота
Изследвания	Намален брой моноцити	Нечести
	Понижено ниво на коагулационен фактор VIII ^b	Нечести
	Понижен хематокрит	Нечести
	Отклонения в резултатите от лабораторни тестове	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат от интервенции	Усложнения след интервенцията	Нечести
	Кръвоизлив след интервенцията	Нечести
	Реакции на мястото на интервенция	Нечести

- a) Изчислена на базата на общия брой на пациентите, които са получили ADVATE (418).
- b) Неочакваното понижаване на нивото на коагулационния фактор VIII е наблюдавано при един пациент по време на непрекъснатата инфузия на ADVATE след хирургична интервенция (на 10-14 ден след операцията). През цялото време в този период е поддържана хемостаза, като плазменото ниво на фактор VIII и скоростта на клирънс са се върнали в нормални стойности до 15-ия ден след операцията. Тестовите за инхибитори на фактор VIII, извършени след спиране на непрекъснатата интравенозна инфузия и в края на проучването, са били отрицателни.
- c) НЛР, разяснени в раздела по-долу.
- d) Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. РТР = лекувани преди това пациенти, РУР = нелекувани преди това пациенти

Описание на определени нежелани реакции

НЛР, специфични за остатъците от производствения процес

От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за наличие на антитела срещу клетъчен протеин от овариални клетки на китайски хамстер (СНО) клетъчен протеин), 3-ма са показали статистически значима тенденция на нарастване на титрите, 4-ма са имали устойчиви пикове или преходни островърхи максимуми, а при един от пациентите са налице и двете, но без проява на каквито и да са други клинични симптоми. От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за оценка на антитела срещу миши IgG, 10-на показват статистически значима тенденция на нарастване, 2-ма имат устойчив пик или преходен островърх максимум, а при един се наблюдават и двете. Четирима от посочените пациенти съобщават за изолирани епизоди на уртикария, сърбеж, обрив и леко повишен брой на еозинофили в периода на повтарящи се експозиции на проучвания продукт.

Свърхчувствителност

Алергичният тип реакции включват анафилаксия и са били проявени като замайване, парестезии, обрив, зачервяване, подуване на лицето, уртикария и сърбеж.

Педиатрична популация

Освен развитието на инхибитори при нелекуваните до момента педиатрични пациенти (PUP) и свързаните с катетъра усложнения, при клиничните проучвания не са отбелязани възрастово специфични разлики в НЛР

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране на рекомбинантния човешки коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства; коагулационен фактор VIII; АТС код: B02BD02.

Комплексът от фактор VIII и фактор на von Willebrand се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на von Willebrand), които имат различни физиологични функции. ADVATE съдържа рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа), гликопротеин, който е биологично еквивалентен на фактор VIII, гликопротеин, който се съдържа в човешката плазма.

Октоког алфа е гликопротеин, който се състои от 2332 аминокиселини и има приблизителна молекулна маса 280 kD. След инфузия на пациент с хемофилия, октоког алфа се свързва с ендогенния фактор на von Willebrand в циркулиращата кръв на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, който ускорява конверсията на фактор X до активирания фактор X. Активираният фактор X конвертира протромбина в тромбин. На свой ред тромбинът превръща фибриногена във фибрин и позволява образуването на съсирек. Хемофилия А е свързано с пола наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на понижено ниво на активността на фактор VIII, и в резултат води до обилни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, които възникват спонтанно, или в резултат от инцидент, или хирургична травма. Плазмените нива на фактор VIII се повишават чрез прилагане на заместителна терапия, която позволява временно коригиране на дефицита на фактор VIII и корекция на склонността към кръвоизливи.

При пациентите с инхибитори са събрани данни относно предизвикването на имунна толерантност (ITI). В хода на подпроучване на PUP проучване 060103 е документирано ITI лечение при 11 PUP. Извършен е ретроспективен преглед на картоните на 30 педиатрични пациенти на ITI (в изпитване 060103). Неинтервенционен проспективен регистър (PASS-INT-004) документира ITI при 44 педиатрични и възрастни пациенти, 36 от които са преминали ITI лечение. Данните показват, че може да бъде постигната имунна толерантност.

В проучването 060201 се сравняват две дългосрочни схеми на профилактично лечение при 53 пациенти, лекувани преди това (РТР): индивидуализиран и ръководен от

фармакокинетиката режим на дозиране (в диапазон от 20 до 80 IU фактор VIII на kg телесно тегло на интервали от 72 ± 6 часа, n=23) и стандартен профилактичен режим на дозиране (20 до 40 IU/kg на всеки 48 ± 6 часа, n=30). Ръководеният от фармакокинетиката режим на дозиране (по определена формула) цели да поддържа най-ниските нива на фактор VIII $\geq 1\%$ при интервал на дозите от 72 часа. Данните на това проучване показват, че двата режима на дозиране са сравними по отношение на намаляване честотата на кървене.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ADVATE във всички подгрупи на педиатричната популация с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII) от „Предизвикване на имунна толерантност (ITI) при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII), които са развили инхибитори срещу фактор VIII” и „лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII)”. (виж точки 4.2 относно информация за педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Всички фармакокинетични проучвания върху ADVATE са проведени при лекувани преди това пациенти с тежка или умерено тежка форма на хемофилия А (изходни стойности на фактор VIII $\leq 2\%$). Анализът на пробите плазма е проведен в централна лаборатория и е използван едноетапен коагулационен метод.

От общо 195 участници с тежка форма на хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$) са получени фармакокинетичните параметри, включени в набора от фармакокинетични анализи по протокол. Категоризирането на тези анализи за кърмачета (1 месец до < 2 годишна възраст), деца (2 до < 5 годишна възраст), по-големи деца (5 до < 12 годишна възраст), юноши (12 до < 18 годишна възраст) и възрастни (18 или повече години) се използва за обобщаване на фармакокинетичните параметри, като възрастта се определя като възраст към момента на инфузията.

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$)					
Параметър (средна стойност $\pm$ стандартно отклонение)	Кърмачета (n=5)	Деца (n=30)	По-големи деца (n=18)	Юноши (n=33)	Възрастни (n=109)
Обща AUC (IU*h/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
Коригирано диференциално възстановяване при C _{max} (IU/dl на IU/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
Полуживот (h)	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
Максимална плазмена концентрация след инфузия (IU/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
Средно време на задържане (h)	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
Обем на разпределение при стационарно състояние (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
Клирънс (ml/kg*h)	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 Изчислен като (C_{max} – фактор VIII на изходно ниво) разделено на дозата в IU/kg, при което C_{max} е максимално измерения фактор VIII след инфузия.

Безопасността и хемостазната ефикасност на ADVATE при педиатричната популация е подобна на тази при възрастни пациенти. Коририраната стойност на възстановяване и терминалният полуживот ($t_{1/2}$) са приблизително 20% по-ниски при малки деца (под 6 години), отколкото при възрастни, което може би се дължи отчасти на по-големия плазмен обем на килограм телесно тегло при по-малките пациенти.

В момента не се разполага с фармакокинетични данни за приложението на ADVATE при нелекувани досега пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно приложение, локална токсичност и генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Манитол

Натриев хлорид

Хистидин

Трехалоза

Калциев хлорид

Трометамол

Полисорбат 80

Глутатион (редуциран).

Разтворител:

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Все пак е доказана химическа и физична стабилност в периода на използване за 3 часа при 25 °C на готовия за употреба разтвор.

В рамките на срока на годност, този продукт може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца. Краят на 6-те месеца от датата на преместването му на стайна температура трябва да се отбележи върху картонената опаковка на продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

ADVATE с приспособление BAXJECT II: Флаконът на продукта да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ADVATE в система BAXJECT III: Запечатаният блистер да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствен продукт след разтваряне, вижте т.6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флаконът с прах и флаконът с 5 ml разтворител са от стъкло тип I, затворени с хлоробутилови или бромбутилови гумени запушалки. Продуктът се предлага в една от следните конфигурации:

- ADVATE с приспособление BAXJECT II: Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах за инжекционен разтвор, 1 флакон с 5 ml разтворител и приспособление за разтваряне (BAXJECT II).
- ADVATE в система BAXJECT III: Всяка опаковка съдържа готова за употреба система BAXJECT III в запечатан блистер (флаконът с прах и флаконът с 5 ml разтворител са предварително сглобени със системата за разтваряне).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ADVATE трябва да се прилага интравенозно след разтваряне на продукта.

Приготвеният разтвор трябва да се прегледа визуално за видими частици и/или промяна на цвета.

След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

- За приложението е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.
- Да се използва не по-късно от 3 часа след разтваряне.
- След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

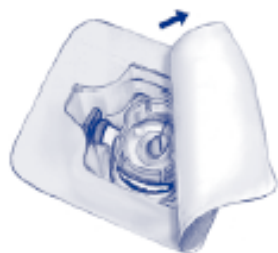
Приготвяне на разтвора с приспособлението BAXJECT II

- За разтварянето трябва да се използва само водата за инжекции и приспособлението за разтваряне, приложени в опаковката.
 - Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, неговата стерилна бариерна система или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 - Трябва да се използва асептична техника.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете двата флакона с ADVATE прах и разтворител и ги оставете да достигнат стайна температура (между 15 °C и 25 °C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отстранете капачките на флаконите с праха за инжекционен разтвор и с разтворителя.
 4. Почистете запушалките с тампони, напоени със спирт. Поставете флаконите върху гладка чиста повърхност.
 5. Отворете опаковката на приспособлението BaxJect II, като отстраните хартиената ѝ стена, без да докосвате вътрешността (Фиг. а). Не изваждайте приспособлението от опаковката му. Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 6. Обърнете опаковката обратно (с изпъкналата част нагоре) и вкарайте прозрачния пластмасов шип през запушалката във флакона с разтворителя. Хванете опаковката за краищата ѝ и я издърпайте от приспособлението BaxJect II (Фиг. b). Не отстранявайте синята капачка от приспособлението BAXJECT II.
 7. За разтваряне трябва да се използват само приложените в опаковката стерилна вода за инжекции и приспособление за разтваряне. След като сте прикрепили приспособлението

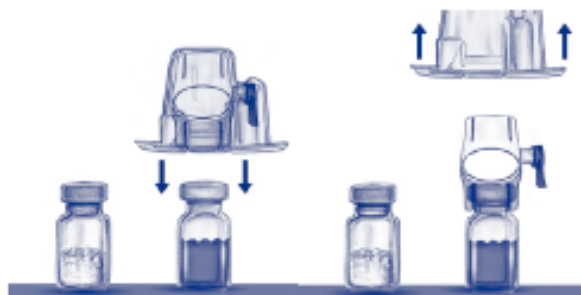
Вахјест II към флакона с разтворителя, обърнете системата така, че флаконът с разтворителя да застане върху приспособлението ВахJест II. Вкарайте белия пластмасов шип през запушалката във флакона с прах ADVATE. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с прах ADVATE (Фиг. с).

8. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на вещество. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

Фиг. а



Фиг. б



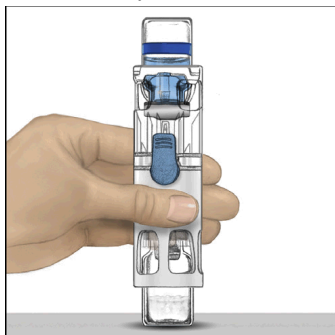
Фиг. с



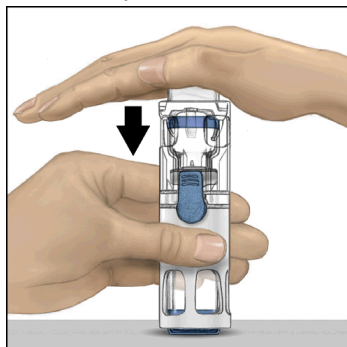
Приготвяне на развора със системата BAXJEST III

- Да не се използва, ако капакът не е напълно запечатан върху блистера.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете запечатания блистер (съдържащ флаконите с прах и разтворител, предварително сглобени със системата за разтваряне) и го оставете да достигне стайна температура (между 15°C и 25°C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отворете опаковката на ADVATE, като отстраните капака. Извадете системата BAXJEST III от блистера.
 4. Поставете ADVATE върху равна повърхност с флакона с разтворител нагоре (фиг. 1). На флакона с разтворител има синя черта. Не отстранявайте синята капачка, докато не бъдете инструктирани за това на по-късен етап.
 5. Като с една ръка придържате ADVATE в системата BAXJEST III, с другата натиснете силно надолу флакона с разтворител, докато системата не се прибере напълно и разтворителят не потече във флакона с ADVATE (фиг. 2). Не наклоняйте системата, докато прехвърлянето не приключи.
 6. Уверете се, че прехвърлянето на разтворителя е приключило. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на веществото. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

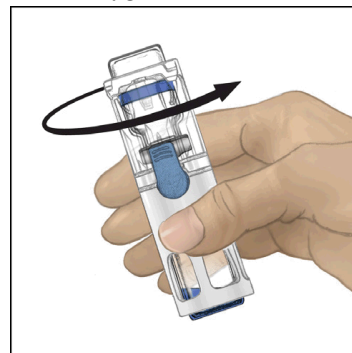
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Приложение

Спазвайте асептична техника:

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат огледани преди приложение за видими частици, винаги когато разтворът и опаковката позволяват това. Трябва да се ползват само бистри и безцветни разтвори.

1. Отстранете синята капачка от приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III.
2. Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото.
3. Отделете спринцовката.
4. Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента, ненадвишаваща 10 ml в минута. Честотата на пулса трябва да се определи преди и по време на въвеждането на ADVATE. Ако се установи значително ускорение на пулса, обикновено намаляването на скоростта на въвеждане или временното спиране на интравенозното приложение, ще доведе до бързо изчезване на симптомите. (вижте точки 4.4 и 4.8).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 02 март 2004 год.
Дата на последно подновяване: 20 декември 2013 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа номинално количество 250 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа (octocog alfa). След разтваряне всеки ml инжекционен разтвор ADVATE съдържа приблизително 125 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа.

Активността (международни единици) се определя съгласно Европейската фармакопея с хромогенна проба. Специфичната активност на ADVATE е приблизително 4 520-11 300 IU/mg протеин.

Октоког алфа (човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК)) е пречистен протеин от 2332 аминокиселини. Той е получен по рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на Китайски хамстер (СНО). Приготвен е без прибавяне на каквито и да са протеини от човешки или животински произход (екзогенни) в процеса на клетъчно култивиране, пречистването или производство на крайния продукт.

Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 0,45 mmol натрий (10 mg) на флакон

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: Бял до почти бял ронлив прах

Разтворител: Прозрачен и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). ADVATE е показан при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, притежаващ опит в лечението на хемофилия, и при реанимационно оборудване на разположение, в случай на анафилаксия.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и степента на кръвоизлива, както и от клиничното състояние на пациента.

Броят единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които отговарят на стандарта на СЗО за продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в процент (спрямо нормалната човешка плазма), или в IU (които отговарят на Международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството фактор VIII, което се съдържа в един ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се прави въз основа на емпиричното правило, че 1 IU фактор VIII на kg телесна маса повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата дозата се определя по следната формула:

Необходим брой единици (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0,5

В следните случаи на хеморагични епизоди през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица 1 може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Таблица 1 Ръководство за дозиране при кръвоизливи и хирургични операции		
Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента.
По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом.	30 – 60	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и острите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи.	60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъб.	30 – 60	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента.
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пред- и постоперативно)	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

По време на лечението се препоръчва по подходящ начин да се определя плазменото ниво на фактор VIII, което да служи при определяне на дозата, която ще се прилага, и на честотата на повтаряне на инжекцията. Особено в случаи на големи хирургични операции, прецизният контрол на заместителната терапия чрез определяне на плазмената активност на фактор VIII

е задължителен. Ефектът на фактор VIII може да показва индивидуални различия между отделните пациенти, тъй като се постигат различни нива на възстановяване *in vivo* и са установени различни стойности на полумелиминирание.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А, обичайните дози на фактор VIII са 20 до 40 IU на kg телесно тегло през интервали от 2 до 3 дни.

Педиатрична популация

При лечение по необходимост при педиатрични пациенти (на възраст от 0 до 18 години), дозирането не се различава от това при възрастните пациенти. За профилактично лечение при пациенти на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU фактор VIII на kg телесно тегло, прилагани 3-4 пъти седмично.

Начин на приложение

ADVATE трябва да се прилага интравенозно. Когато се прилага от лица, които не са медицински специалисти, те трябва да бъдат подходящо обучени.

Скоростта на приложение трябва да се определи така, че да не предизвиква неприятни усещания у пациента и да не надвишава 10 ml/min.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без видими частици и е с pH от 6,7 до 7,3.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества посочени в точка 6.1, или към миши или хамстеров протеин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

При употребата на ADVATE се съобщават алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Продуктът съдържа следи от миши и хамстеров протеин. При поява на симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат предупреждени незабавно да прекратят употребата на продукта и да се свържат с лекаря си. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните симптоми на реакциите на свръхчувствителност, които включват уртики, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, задух, хипотония и анафилаксия.

В случай на анафилактичен шок, трябва да се започне стандартно лечение на шока.

Поради намаляването на инжекционния обем на ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, при проява на реакции на свръхчувствителност има по-малко време за реакция чрез спиране на инжектирането. Затова се препоръчва повишено внимание по време на инжектирането на ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, особено при деца.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването,

както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най висок през първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибитори може да се развият след първите 100 дни експозиция.

Случаи на повторно развитие на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт, съдържащ фактор VIII към друг при предходно лекувани пациенти с повече от 100 дни експозиция и с анамнеза за развитие на инхибитори. Поради това се препоръчва внимателно да се проследяват всички пациенти за поява на инхибитори след всяко преминаване към друг продукт.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, които присъстват преходно или остават с постоянно ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Неправилно приложение на ADVATE

При ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, неправилното приложение (интраартериално или паравенозно) може да доведе до леки, краткотрайни реакции на мястото на инжектиране, като например посиняване и еритем.

Свързани с катетъра усложнения при лечението

Ако се налага използването на изделие за централен венозен достъп (CVAD), трябва да се има предвид рискът от свързаните с него усложнения, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетъра.

Свързани с помощно вещество съображения

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg натрий на флакон, което е еквивалентно на 0,5% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Силно се препоръчва всеки път, когато ADVATE се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да бъдат записвани с цел запазване на връзката между пациента и партидата на лекарствения продукт.

Педиатрична популация:

Изложените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с ADVATE.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания при животни за влиянието на фактор VIII върху репродукцията. Въз основа на редките случаи на хемофилия А при жени, няма достатъчно опит от употребата на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Затова фактор VIII трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клинични проучвания с ADVATE включват 418 лица с поне една експозиция на ADVATE, като се съобщават общо 93 нежелани лекарствени реакции (НЛР). НЛР, възникнали с най-голяма честота са развитие на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори), главоболие и висока температура.

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и щипане на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, гадене, задух) са наблюдавани рядко и могат в някои случаи да еволюират до тежка анафилаксия (включително шок).

Може да се наблюдава развитие на антитела към протеин от мишка и/или хамстер със съответните реакции на свръхчувствителност.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с ADVATE. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Табличен списък на нежеланите реакции

В следната таблица 2 е представена честотата на нежеланите лекарствени реакции при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения. Таблицата е според системно-органната класификация на MedDRA (COK и предпочитан термин).

Категориите на честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изчислена). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се представят в низходящ ред по сериозност.

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Инфекции и инфестации	Инфлуенца	Нечести
	Ларингит	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII	Нечести (PTP) ^d Много чести (PUP) ^d
	Лимфангит	Нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	С неизвестна честота
	Свръхчувствителност ^c	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Световъртеж	Нечести
	Нарушена памет	Нечести
	Синкоп	Нечести
	Тремор	Нечести
	Мигрена	Нечести
	Дисгезия	Нечести

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системо-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Нарушения на очите	Възпаление на очите	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
Съдови нарушения	Хематом	Нечести
	Горещи вълни	Нечести
	Бледост	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Нечести
	Коремна болка в горната част	Нечести
	Гадене	Нечести
	Повръщане	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести
	Уртикария	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Фебрилитет	Чести
	Периферни отоци	Нечести
	Гръдна болка	Нечести
	Гръден дискомфорт	Нечести
	Втрисане	Нечести
	Чувствате се необичайно	Нечести
	Хематом на мястото на пункция на съда	Нечести
	Умора	С неизвестна честота
	Реакция на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
	Неразположение	С неизвестна честота
Изследвания	Намален брой моноцити	Нечести
	Понижено ниво на коагулационен фактор VIII ^b	Нечести
	Понижен хематокрит	Нечести
	Отклонения в резултатите от лабораторни тестове	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат от интервенции	Усложнения след интервенцията	Нечести
	Кръвоизлив след интервенцията	Нечести
	Реакции на мястото на интервенция	Нечести

- a) Изчислена на базата на общия брой на пациентите, които са получили ADVATE (418).
- b) Неочакваното понижение на нивото на коагулационния фактор VIII е наблюдавано при един пациент по време на непрекъснатата инфузия на ADVATE след хирургична интервенция (на 10-14 ден след операцията). През цялото време в този период е поддържана хемостаза, като плазменото ниво на фактор VIII и скоростта на клирънс са се върнали в нормални стойности до 15-ия ден след операцията. Тестовите за инхибитори на фактор VIII, извършени след спиране на непрекъснатата интравенозна инфузия и в края на проучването, са били отрицателни.
- c) НЛР, разяснени в раздела по-долу.
- d) Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. РТР = лекувани преди това пациенти, РUP = нелекувани преди това пациенти

Описание на определени нежелани реакции

НЛР, специфични за остатъците от производствения процес

От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за наличие на антитела срещу клетъчен протеин от овариални клетки на китайски хамстер (СНО) клетъчен протеин), 3-ма са показали статистически значима тенденция на нарастване на титрите, 4-ма са имали устойчиви пикови или преходни островърхи максимуми, а при един от пациентите са налице и двете, но без проява на каквито и да са други клинични симптоми. От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за оценка на антитела срещу миши IgG, 10-на показват статистически значима тенденция на нарастване, 2-ма имат устойчив пик или преходен островърх максимум, а при един се наблюдават и двете. Четирима от посочените пациенти съобщават за изолирани епизоди на уртикария, сърбеж, обрив и леко повишен брой на еозинофили в периода на повтарящи се експозиции на проучвания продукт.

Свръхчувствителност

Алергичният тип реакции включват анафилаксия и са били проявени като замайване, парестезии, обрив, зачервяване, подуване на лицето, уртикария и сърбеж.

Педиатрична популация

Освен развитието на инхибитори при нелекуваните до момента педиатрични пациенти (PUP) и свързаните с катетъра усложнения, при клиничните проучвания не са отбелязани възрастово специфични разлики в НЛР

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране на рекомбинантния човешки коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства; коагулационен фактор VIII; АТС код: B02BD02.

Комплексът от фактор VIII и фактор на von Willebrand се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на von Willebrand), които имат различни физиологични функции. ADVATE съдържа рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа), гликопротеин, който е биологично еквивалентен на фактор VIII, гликопротеин, който се съдържа в човешката плазма.

Октоког алфа е гликопротеин, който се състои от 2332 аминокиселини и има приблизителна молекулна маса 280 kD. След инфузия на пациент с хемофилия, октоког алфа се свързва с ендогенния фактор на von Willebrand в циркулиращата кръв на пациента. Активиращият фактор VIII действа като кофактор на активиращия фактор IX, който ускорява конверсията на фактор X до активиран фактор X. Активиращият фактор X конвертира протромбина в тромбин. На свой ред тромбинът превръща фибриногена във фибрин и позволява образуването на съсирек. Хемофилия А е свързано с пола наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на понижено ниво на активността на фактор VIII, и в резултат води до обилни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, които възникват спонтанно, или в резултат от инцидент, или хирургична травма. Плазмените нива на фактор VIII се

повишават чрез прилагане на заместителна терапия, която позволява временно коригиране на дефицита на фактор VIII и корекция на склонността към кръвоизливи.

При пациентите с инхибитори са събрани данни относно предизвикването на имунна толерантност (ITI). В хода на подпроучване на PUP проучване 060103 е документирано ITI лечение при 11 PUP. Извършен е ретроспективен преглед на картоните на 30 педиатрични пациенти на ITI (в изпитване 060103). Неинтервенционен проспективен регистър (PASS-INT-004) документира ITI при 44 педиатрични и възрастни пациенти, 36 от които са преминали ITI лечение. Данните показват, че може да бъде постигната имунна толерантност.

В проучването 060201 се сравняват две дългосрочни схеми на профилактично лечение при 53 пациенти, лекувани преди това (РТР): индивидуализиран и ръководен от фармакокинетиката режим на дозиране (в диапазон от 20 до 80 IU фактор VIII на kg телесно тегло на интервали от 72 ± 6 часа, $n=23$) и стандартен профилактичен режим на дозиране (20 до 40 IU/kg на всеки 48 ± 6 часа, $n=30$). Ръководеният от фармакокинетиката режим на дозиране (по определена формула) цели да поддържа най-ниските нива на фактор VIII $\geq 1\%$ при интервал на дозите от 72 часа. Данните на това проучване показват, че двата режима на дозиране са сравними по отношение на намаляване честотата на кръвене.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ADVATE във всички подгрупи на педиатричната популация с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII) от „Предизвикване на имунна толерантност (ITI) при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII), които са развили инхибитори срещу фактор VIII” и „лечение и профилактика на кръвене при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII)”. (виж точки 4.2 относно информация за педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Всички фармакокинетични проучвания върху ADVATE са проведени при лекувани преди това пациенти с тежка или умерено тежка форма на хемофилия А (изходни стойности на фактор VIII $\leq 2\%$). Анализът на пробите плазма е проведен в централна лаборатория и е използван едноетапен коагулационен метод.

От общо 195 участници с тежка форма на хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$) са получени фармакокинетичните параметри, включени в набора от фармакокинетични анализи по протокол. Категоризирането на тези анализи за кърмачета (1 месец до < 2 годишна възраст), деца (2 до < 5 годишна възраст), по-големи деца (5 до < 12 годишна възраст), юноши (12 до < 18 годишна възраст) и възрастни (18 или повече години) се използва за обобщаване на фармакокинетичните параметри, като възрастта се определя като възраст към момента на инфузията.

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$)					
Параметър (средна стойност ± стандартно отклонение)	Кърмачета (n=5)	Деца (n=30)	По-големи деца (n=18)	Юноши (n=33)	Възрастни (n=109)
Обща AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Коригирано диференциално възстановяване при C _{max} (IU/dl на IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Полуживот (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII < 1%)					
Параметър (средна стойност ± стандартно отклонение)	Кърмачета (n=5)	Деца (n=30)	По-големи деца (n=18)	Юноши (n=33)	Възрастни (n=109)
Максимална плазмена концентрация след инфузия (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Средно време на задържане (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Обем на разпределение при стационарно състояние (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
<u>Клирънс</u> (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Изчислен като (C_{max} – фактор VIII на изходно ниво) разделено на дозата в IU/kg, при което C_{max} е максимално измерения фактор VIII след инфузия.

Безопасността и хемостазната ефикасност на ADVATE при педиатричната популация е подобна на тази при възрастни пациенти. Коригираната стойност на възстановяване и терминалният полуживот (t_{1/2}) са приблизително 20% по-ниски при малки деца (под 6 години), отколкото при възрастни, което може би се дължи отчасти на по-големия плазмен обем на килограм телесно тегло при по-малките пациенти.

В момента не се разполага с фармакокинетични данни за приложението на ADVATE при нелекувани досега пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно приложение, локална токсичност и генотоксичност.

Проучване за локалната поносимост при зайци показва, че ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, се понася добре след интравенозно въвеждане. След интраартериално и паравенозно приложение се наблюдава леко, преходно зачервяване на мястото на приложение. Не са установени обаче съответни нежелани хистопатологични промени, което доказва преходния характер на тази находка.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Манитол
Натриев хлорид
Хистидин
Трехалоза
Калциев хлорид
Трометамол
Полисорбат 80
Глутатион (редуциран).

Разтворител:

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Все пак е доказана химическа и физична стабилност в периода на използване за 3 часа при 25 °C на готовия за употреба разтвор.

В рамките на срока на годност, този продукт може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца. Краят на 6-те месеца от датата на преместването му на стайна температура трябва да се отбележи върху картонената опаковка на продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

ADVATE с приспособление BAXJECT II: Флаконът на продукта да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ADVATE в система BAXJECT III: Запечатаният блистер да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствен продукт след разтваряне, вижте т.6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флаконът с прах и флаконът с 2 ml разтворител са от стъкло тип I, затворени с хлоробутилови или бромобутилови гумени запушалки. Продуктът се предлага в една от следните конфигурации:

- ADVATE с приспособление BAXJECT II: Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах за инжекционен разтвор, 1 флакон с 2 ml разтворител и приспособление за разтваряне (BAXJECT II).
- ADVATE в система BAXJECT III: Всяка опаковка съдържа готова за употреба система BAXJECT III в запечатан блистер (флаконът с прах и флаконът с 2 ml разтворител са предварително сглобени със системата за разтваряне).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ADVATE трябва да се прилага интравенозно след разтваряне на продукта.

Приготвеният разтвор трябва да се прегледа визуално за видими частици и/или промяна на цвета.

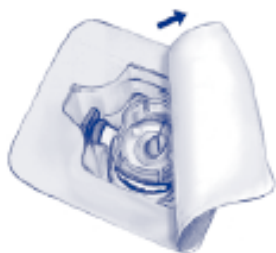
След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

- За приложението е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.
- Да се използва не по-късно от 3 часа след разтваряне.
- След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

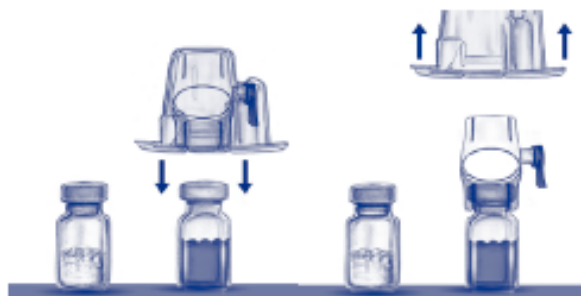
Приготвяне на разтвора с приспособлението ВАХЈЕСТ II

- За разтварянето трябва да се използва само водата за инжекции и приспособлението за разтваряне, приложени в опаковката.
 - Да не се използва, ако приспособлението ВАХЈЕСТ II, неговата стерилна бариерна система или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 - Трябва да се използва асептична техника.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете двата флакона с ADVATE прах и разтворител и ги оставете да достигнат стайна температура (между 15 °C и 25 °C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отстранете капачките на флаконите с праха за инжекционен разтвор и с разтворителя.
 4. Почистете запушалките с тампони, напоени със спирт. Поставете флаконите върху гладка чиста повърхност.
 5. Отворете опаковката на приспособлението ВахJect II, като отстраните хартиената ѝ стена, без да докосвате вътрешността (Фиг. а). Не изваждайте приспособлението от опаковката му. Да не се използва, ако приспособлението ВАХЈЕСТ II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 6. Обърнете опаковката обратно (с изпъкналата част нагоре) и вкарайте прозрачния пластмасов шип през запушалката във флакона с разтворителя. Хванете опаковката за краищата ѝ и я издърпайте от приспособлението ВахJect II (Фиг. b). Не отстранявайте синята капачка от приспособлението ВАХЈЕСТ II.
 7. За разтваряне трябва да се използват само приложените в опаковката стерилна вода за инжекции и приспособление за разтваряне. След като сте прикрепили приспособлението ВахJect II към флакона с разтворителя, обърнете системата така, че флаконът с разтворителя да застане върху приспособлението ВахJect II. Вкарайте белия пластмасов шип през запушалката във флакона с прах ADVATE. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с прах ADVATE (Фиг. c).
 8. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на вещество. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

Фиг. а



Фиг. b



Фиг. c

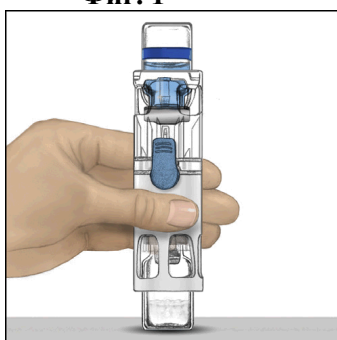


Приготвяне на разтвора със системата ВАХЈЕСТ III

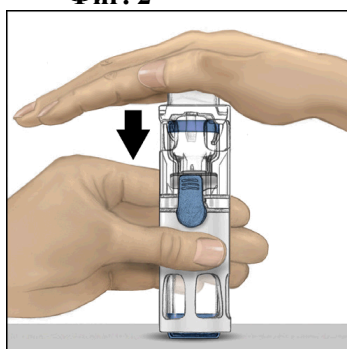
- Да не се използва, ако капакът не е напълно запечатан върху блистера.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете запечатания блистер (съдържащ флаконите с прах и разтворител, предварително сглобени със системата за разтваряне) и го оставете да достигне стайна температура (между 15°C и 25°C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.

- Отворете опаковката на ADVATE, като отстраните капака. Извадете системата BAXJECT III от блистера.
- Поставете ADVATE върху равна повърхност с флакона с разтворител нагоре (фиг. 1). На флакона с разтворител има синя черта. Не отстранявайте синята капачка, докато не бъдете инструктирани за това на по-късен етап.
- Като с една ръка придържате ADVATE в системата BAXJECT III, с другата натиснете силно надолу флакона с разтворител, докато системата не се прибере напълно и разтворителят не потече във флакона с ADVATE (фиг. 2). Не наклоняйте системата, докато прехвърлянето не приключи.
- Уверете се, че прехвърлянето на разтворителя е приключило. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на веществото. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

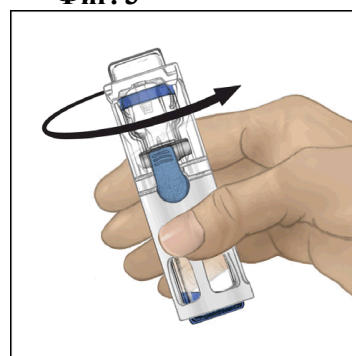
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Приложение

Спазвайте асептична техника:

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат огледани преди приложение за видими частици, винаги когато разтворът и опаковката позволяват това. Трябва да се ползват само бистри и безцветни разтвори.

- Отстранете синята капачка от приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III.
- Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото.
- Отделете спринцовката.
- Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента, ненадвишаваща 10 ml в минута. Честотата на пулса трябва да се определи преди и по време на въвеждането на ADVATE. Ако се установи значително ускорение на пулса, обикновено намаляването на скоростта на въвеждане или временното спиране на интравенозното приложение, ще доведе до бързо изчезване на симптомите. (вижте точки 4.4 и 4.8).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/007

EU/1/03/271/017

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 02 март 2004 год.

Дата на последно подновяване: 20 декември 2013 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа номинално количество 500 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа (octocog alfa). След разтваряне всеки ml инжекционен разтвор ADVATE съдържа приблизително 250 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа.

Активността (международни единици) се определя съгласно Европейската фармакопея с хромогенна проба. Специфичната активност на ADVATE е приблизително 4 520-11 300 IU/mg протеин.

Октоког алфа (човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК)) е пречистен протеин от 2332 аминокиселини. Той е получен по рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на Китайски хамстер (СНО). Приготвен е без прибавяне на каквито и да са протеини от човешки или животински произход (екзогенни) в процеса на клетъчно култивиране, пречистването или производство на крайния продукт.

Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 0,45 mmol натрий (10 mg) на флакон

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: Бял до почти бял ронлив прах

Разтворител: Прозрачен и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). ADVATE е показан при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, притежаващ опит в лечението на хемофилия, и при реанимационно оборудване на разположение, в случай на анафилаксия.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и степента на кръвоизлива, както и от клиничното състояние на пациента.

Броят единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които отговарят на стандарта на СЗО за продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в процент (спрямо нормалната човешка плазма), или в IU (които отговарят на Международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството фактор VIII, което се съдържа в един ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се прави въз основа на емпиричното правило, че 1 IU фактор VIII на kg телесна маса повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата дозата се определя по следната формула:

Необходим брой единици (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0,5

В следните случаи на хеморагични епизоди през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица 1 може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Таблица 1 Ръководство за дозиране при кръвоизливи и хирургични операции		
Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента.
По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом.	30 – 60	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и острите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи.	60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъб.	30 – 60	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента.
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пред- и постоперативно)	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

По време на лечението се препоръчва по подходящ начин да се определя плазменото ниво на фактор VIII, което да служи при определяне на дозата, която ще се прилага, и на честотата на повтаряне на инжекцията. Особено в случаи на големи хирургични операции, прецизният контрол на заместителната терапия чрез определяне на плазмената активност на фактор VIII

е задължителен. Ефектът на фактор VIII може да показва индивидуални различия между отделните пациенти, тъй като се постигат различни нива на възстановяване *in vivo* и са установени различни стойности на полумелиминиране.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А, обичайните дози на фактор VIII са 20 до 40 IU на kg телесно тегло през интервали от 2 до 3 дни.

Педиатрична популация

При лечение по необходимост при педиатрични пациенти (на възраст от 0 до 18 години), дозирането не се различава от това при възрастните пациенти. За профилактично лечение при пациенти на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU фактор VIII на kg телесно тегло, прилагани 3-4 пъти седмично.

Начин на приложение

ADVATE трябва да се прилага интравенозно. Когато се прилага от лица, които не са медицински специалисти, те трябва да бъдат подходящо обучени.

Скоростта на приложение трябва да се определи така, че да не предизвиква неприятни усещания у пациента и да не надвишава 10 ml/min.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без видими частици и е с pH от 6,7 до 7,3.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества посочени в точка 6.1, или към миши или хамстеров протеин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

При употребата на ADVATE се съобщават алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Продуктът съдържа следи от миши и хамстеров протеин. При поява на симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат предупредени незабавно да прекратят употребата на продукта и да се свържат с лекаря си. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните симптоми на реакциите на свръхчувствителност, които включват уртики, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, задух, хипотония и анафилаксия.

В случай на анафилактичен шок, трябва да се започне стандартно лечение на шока.

Поради намаляването на инжекционния обем на ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, при проява на реакции на свръхчувствителност има по-малко време за реакция чрез спиране на инжектирането. Затова се препоръчва повишено внимание по време на инжектирането на ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, особено при деца.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването,

както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най висок през първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибитори може да се развият след първите 100 дни експозиция.

Случаи на повторно развитие на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт, съдържащ фактор VIII към друг при предходно лекувани пациенти с повече от 100 дни експозиция и с анамнеза за развитие на инхибитори. Поради това се препоръчва внимателно да се проследяват всички пациенти за поява на инхибитори след всяко преминаване към друг продукт.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, които присъстват преходно или остават с постоянно ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Неправилно приложение на ADVATE

При ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, неправилното приложение (интраартериално или паравенозно) може да доведе до леки, краткотрайни реакции на мястото на инжектиране, като например посиняване и еритем.

Свързани с катетъра усложнения при лечението

Ако се налага използването на изделие за централен венозен достъп (CVAD), трябва да се има предвид рискът от свързаните с него усложнения, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетъра.

Свързани с помощно вещество съображения

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg натрий на флакон, което е еквивалентно на 0,5% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Силно се препоръчва всеки път, когато ADVATE се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да бъдат записвани с цел запазване на връзката между пациента и партидата на лекарствения продукт.

Педиатрична популация:

Изложените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с ADVATE.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания при животни за влиянието на фактор VIII върху репродукцията. Въз основа на редките случаи на хемофилия А при жени, няма достатъчно опит от употребата на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Затова фактор VIII трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клинични проучвания с ADVATE включват 418 лица с поне една експозиция на ADVATE, като се съобщават общо 93 нежелани лекарствени реакции (НЛР). НЛР, възникнали с най-голяма честота са развитие на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори), главоболие и висока температура.

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и щипане на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, гадене, задух) са наблюдавани рядко и могат в някои случаи да еволюират до тежка анафилаксия (включително шок).

Може да се наблюдава развитие на антитела към протеин от мишка и/или хамстер със съответните реакции на свръхчувствителност.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с ADVATE. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Табличен списък на нежеланите реакции

В следната таблица 2 е представена честотата на нежеланите лекарствени реакции при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения. Таблицата е според системно-органната класификация на MedDRA (COK и предпочитан термин).

Категориите на честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изчислена). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се представят в низходящ ред по сериозност.

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Инфекции и инфестации	Инфлуенца	Нечести
	Ларингит	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII	Нечести (PTP) ^d Много чести (PUP) ^d
	Лимфангит	Нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	С неизвестна честота
	Свръхчувствителност ^c	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Световъртеж	Нечести
	Нарушена памет	Нечести
	Синкоп	Нечести
	Тремор	Нечести
	Мигрена	Нечести
	Дисгезия	Нечести

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Нарушения на очите	Възпаление на очите	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
Съдови нарушения	Хематом	Нечести
	Горещи вълни	Нечести
	Бледост	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Нечести
	Коремна болка в горната част	Нечести
	Гадене	Нечести
	Повръщане	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести
	Уртикария	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Фебрилитет	Чести
	Периферни отоци	Нечести
	Гръдна болка	Нечести
	Гръден дискомфорт	Нечести
	Втрисане	Нечести
	Чувствате се необичайно	Нечести
	Хематом на мястото на пункция на съда	Нечести
	Умора	С неизвестна честота
	Реакция на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
	Неразположение	С неизвестна честота
Изследвания	Намален брой моноцити	Нечести
	Понижено ниво на коагулационен фактор VIII ^b	Нечести
	Понижен хематокрит	Нечести
	Отклонения в резултатите от лабораторни тестове	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат от интервенции	Усложнения след интервенцията	Нечести
	Кръвоизлив след интервенцията	Нечести
	Реакции на мястото на интервенция	Нечести

- Изчислена на базата на общия брой на пациентите, които са получили ADVATE (418).
- Неочакваното понижение на нивото на коагулационния фактор VIII е наблюдавано при един пациент по време на непрекъснатата инфузия на ADVATE след хирургична интервенция (на 10-14 ден след операцията). През цялото време в този период е поддържана хемостаза, като плазменото ниво на фактор VIII и скоростта на клирънс са се върнали в нормални стойности до 15-ия ден след операцията. Тестовите за инхибитори на фактор VIII, извършени след спиране на непрекъснатата интравенозна инфузия и в края на проучването, са били отрицателни.
- НЛР, разяснени в раздела по-долу.
- Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. РТР = лекувани преди това пациенти, РUP = нелекувани преди това пациенти

Описание на определени нежелани реакции

НЛР, специфични за остатъците от производствения процес

От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за наличие на антитела срещу клетъчен протеин от овариални клетки на китайски хамстер (СНО) клетъчен протеин), 3-ма са показали статистически значима тенденция на нарастване на титрите, 4-ма са имали устойчиви пикови или преходни островърхи максимуми, а при един от пациентите са налице и двете, но без проява на каквито и да са други клинични симптоми. От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за оценка на антитела срещу миши IgG, 10-на показват статистически значима тенденция на нарастване, 2-ма имат устойчив пик или преходен островърх максимум, а при един се наблюдават и двете. Четирима от посочените пациенти съобщават за изолирани епизоди на уртикария, сърбеж, обрив и леко повишен брой на еозинофили в периода на повтарящи се експозиции на проучвания продукт.

Свръхчувствителност

Алергичният тип реакции включват анафилаксия и са били проявени като замайване, парестезии, обрив, зачервяване, подуване на лицето, уртикария и сърбеж.

Педиатрична популация

Освен развитието на инхибитори при нелекуваните до момента педиатрични пациенти (PUP) и свързаните с катетъра усложнения, при клиничните проучвания не са отбелязани възрастово специфични разлики в НЛР

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране на рекомбинантния човешки коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства; коагулационен фактор VIII; АТС код: B02BD02.

Комплексът от фактор VIII и фактор на von Willebrand се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на von Willebrand), които имат различни физиологични функции. ADVATE съдържа рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа), гликопротеин, който е биологично еквивалентен на фактор VIII, гликопротеин, който се съдържа в човешката плазма.

Октоког алфа е гликопротеин, който се състои от 2332 аминокиселини и има приблизителна молекулна маса 280 kD. След инфузия на пациент с хемофилия, октоког алфа се свързва с ендогенния фактор на von Willebrand в циркулиращата кръв на пациента. Активиращият фактор VIII действа като кофактор на активиращия фактор IX, който ускорява конверсията на фактор X до активиран фактор X. Активиращият фактор X конвертира протромбина в тромбин. На свой ред тромбинът превръща фибриногена във фибрин и позволява образуването на съсирек. Хемофилия А е свързано с пола наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на понижено ниво на активността на фактор VIII, и в резултат води до обилни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, които възникват спонтанно, или в резултат от инцидент, или хирургична травма. Плазмените нива на фактор VIII се

повишават чрез прилагане на заместителна терапия, която позволява временно коригиране на дефицита на фактор VIII и корекция на склонността към кръвоизливи.

При пациентите с инхибитори са събрани данни относно предизвикването на имунна толерантност (ITI). В хода на подпроучване на PUP проучване 060103 е документирано ITI лечение при 11 PUP. Извършен е ретроспективен преглед на картоните на 30 педиатрични пациенти на ITI (в изпитване 060103). Неинтервенционен проспективен регистър (PASS-INT-004) документира ITI при 44 педиатрични и възрастни пациенти, 36 от които са преминали ITI лечение. Данните показват, че може да бъде постигната имунна толерантност.

В проучването 060201 се сравняват две дългосрочни схеми на профилактично лечение при 53 пациенти, лекувани преди това (РТР): индивидуализиран и ръководен от фармакокинетиката режим на дозиране (в диапазон от 20 до 80 IU фактор VIII на kg телесно тегло на интервали от 72 ± 6 часа, $n=23$) и стандартен профилактичен режим на дозиране (20 до 40 IU/kg на всеки 48 ± 6 часа, $n=30$). Ръководеният от фармакокинетиката режим на дозиране (по определена формула) цели да поддържа най-ниските нива на фактор VIII $\geq 1\%$ при интервал на дозите от 72 часа. Данните на това проучване показват, че двата режима на дозиране са сравними по отношение на намаляване честотата на кървене.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ADVATE във всички подгрупи на педиатричната популация с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII) от „Предизвикване на имунна толерантност (ITI) при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII), които са развили инхибитори срещу фактор VIII” и „лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII)”. (виж точки 4.2 относно информация за педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Всички фармакокинетични проучвания върху ADVATE са проведени при лекувани преди това пациенти с тежка или умерено тежка форма на хемофилия А (изходни стойности на фактор VIII $\leq 2\%$). Анализът на пробите плазма е проведен в централна лаборатория и е използван едноетапен коагулационен метод.

От общо 195 участници с тежка форма на хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$) са получени фармакокинетичните параметри, включени в набора от фармакокинетични анализи по протокол. Категоризирането на тези анализи за кърмачета (1 месец до < 2 годишна възраст), деца (2 до < 5 годишна възраст), по-големи деца (5 до < 12 годишна възраст), юноши (12 до < 18 годишна възраст) и възрастни (18 или повече години) се използва за обобщаване на фармакокинетичните параметри, като възрастта се определя като възраст към момента на инфузията.

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$)					
Параметър (средна стойност ± стандартно отклонение)	Кърмачета (n=5)	Деца (n=30)	По-големи деца (n=18)	Юноши (n=33)	Възрастни (n=109)
Обща AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Коригирано диференциално възстановяване при C _{max} (IU/dl на IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Полуживот (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII < 1%)					
Параметър (средна стойност ± стандартно отклонение)	Кърмачета (n=5)	Деца (n=30)	По-големи деца (n=18)	Юноши (n=33)	Възрастни (n=109)
Максимална плазмена концентрация след инфузия (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Средно време на задържане (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Обем на разпределение при стационарно състояние (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
<u>Клирънс</u> (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Изчислен като (C_{max} – фактор VIII на изходно ниво) разделено на дозата в IU/kg, при което C_{max} е максимално измерения фактор VIII след инфузия.

Безопасността и хемостазната ефикасност на ADVATE при педиатричната популация е подобна на тази при възрастни пациенти. Коригираната стойност на възстановяване и терминалният полуживот (t_{1/2}) са приблизително 20% по-ниски при малки деца (под 6 години), отколкото при възрастни, което може би се дължи отчасти на по-големия плазмен обем на килограм телесно тегло при по-малките пациенти.

В момента не се разполага с фармакокинетични данни за приложението на ADVATE при нелекувани досега пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно приложение, локална токсичност и генотоксичност.

Проучване за локалната поносимост при зайци показва, че ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, се понася добре след интравенозно въвеждане. След интраартериално и паравенозно приложение се наблюдава леко, преходно зачервяване на мястото на приложение. Не са установени обаче съответни нежелани хистопатологични промени, което доказва преходния характер на тази находка.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Манитол
Натриев хлорид
Хистидин
Трехалоза
Калциев хлорид
Трометамол
Полисорбат 80
Глутатион (редуциран).

Разтворител:

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Все пак е доказана химическа и физична стабилност в периода на използване за 3 часа при 25 °C на готовия за употреба разтвор.

В рамките на срока на годност, този продукт може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца. Краят на 6-те месеца от датата на преместването му на стайна температура трябва да се отбележи върху картонената опаковка на продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

ADVATE с приспособление BAXJECT II: Флаконът на продукта да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ADVATE в система BAXJECT III: Запечатаният блистер да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствен продукт след разтваряне, вижте т.6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флаконът с прах и флаконът с 2 ml разтворител са от стъкло тип I, затворени с хлоробутилови или бромобутилови гумени запушалки. Продуктът се предлага в една от следните конфигурации:

- ADVATE с приспособление BAXJECT II: Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах за инжекционен разтвор, 1 флакон с 2 ml разтворител и приспособление за разтваряне (BAXJECT II).
- ADVATE в система BAXJECT III: Всяка опаковка съдържа готова за употреба система BAXJECT III в запечатан блистер (флаконът с прах и флаконът с 2 ml разтворител са предварително сглобени със системата за разтваряне).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ADVATE трябва да се прилага интравенозно след разтваряне на продукта.

Приготвеният разтвор трябва да се прегледа визуално за видими частици и/или промяна на цвета.

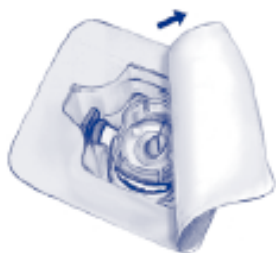
След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

- За приложението е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.
- Да се използва не по-късно от 3 часа след разтваряне.
- След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

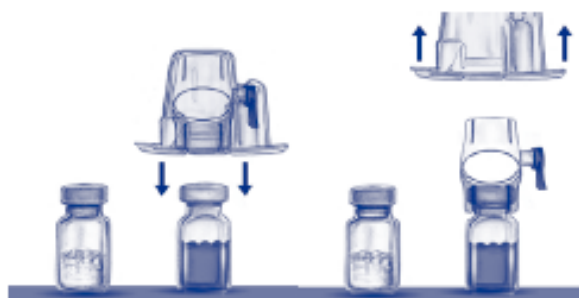
Приготвяне на разтвора с приспособлението ВАХЈЕСТ II

- За разтварянето трябва да се използва само водата за инжекции и приспособлението за разтваряне, приложени в опаковката.
 - Да не се използва, ако приспособлението ВАХЈЕСТ II, неговата стерилна бариерна система или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 - Трябва да се използва асептична техника.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете двата флакона с ADVATE прах и разтворител и ги оставете да достигнат стайна температура (между 15 °C и 25 °C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отстранете капачките на флаконите с праха за инжекционен разтвор и с разтворителя.
 4. Почистете запушалките с тампони, напоени със спирт. Поставете флаконите върху гладка чиста повърхност.
 5. Отворете опаковката на приспособлението ВахJect II, като отстраните хартиената ѝ стена, без да докосвате вътрешността (Фиг. а). Не изваждайте приспособлението от опаковката му. Да не се използва, ако приспособлението ВАХЈЕСТ II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 6. Обърнете опаковката обратно (с изпъкналата част нагоре) и вкарайте прозрачния пластмасов шип през запушалката във флакона с разтворителя. Хванете опаковката за краищата ѝ и я издърпайте от приспособлението ВахJect II (Фиг. b). Не отстранявайте синята капачка от приспособлението ВАХЈЕСТ II.
 7. За разтваряне трябва да се използват само приложените в опаковката стерилна вода за инжекции и приспособление за разтваряне. След като сте прикрепили приспособлението ВахJect II към флакона с разтворителя, обърнете системата така, че флаконът с разтворителя да застане върху приспособлението ВахJect II. Вкарайте белия пластмасов шип през запушалката във флакона с прах ADVATE. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с прах ADVATE (Фиг. c).
 8. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на вещество. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

Фиг. а



Фиг. b



Фиг. c

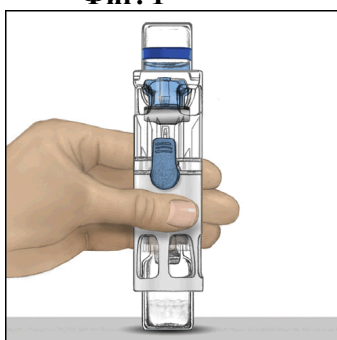


Приготвяне на разтвора със системата ВАХЈЕСТ III

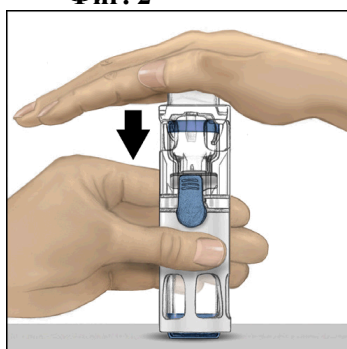
- Да не се използва, ако капакът не е напълно запечатан върху блистера.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете запечатания блистер (съдържащ флаконите с прах и разтворител, предварително сглобени със системата за разтваряне) и го оставете да достигне стайна температура (между 15°C и 25°C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.

- Отворете опаковката на ADVATE, като отстраните капака. Извадете системата BAXJECT III от блистера.
- Поставете ADVATE върху равна повърхност с флакона с разтворител нагоре (фиг. 1). На флакона с разтворител има синя черта. Не отстранявайте синята капачка, докато не бъдете инструктирани за това на по-късен етап.
- Като с една ръка придържате ADVATE в системата BAXJECT III, с другата натиснете силно надолу флакона с разтворител, докато системата не се прибере напълно и разтворителят не потече във флакона с ADVATE (фиг. 2). Не накланяйте системата, докато прехвърлянето не приключи.
- Уверете се, че прехвърлянето на разтворителя е приключило. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на веществото. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

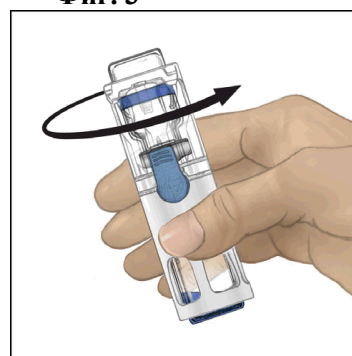
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Приложение

Спазвайте асептична техника:

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат огледани преди приложение за видими частици, винаги когато разтворът и опаковката позволяват това. Трябва да се ползват само бистри и безцветни разтвори.

- Отстранете синята капачка от приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III.
- Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото.
- Отделете спринцовката.
- Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента, ненадвишаваща 10 ml в минута. Честотата на пулса трябва да се определи преди и по време на въвеждането на ADVATE. Ако се установи значително ускорение на пулса, обикновено намаляването на скоростта на въвеждане или временното спиране на интравенозното приложение, ще доведе до бързо изчезване на симптомите. (вижте точки 4.4 и 4.8).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/008

EU/1/03/271/018

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 02 март 2004 год.

Дата на последно подновяване: 20 декември 2013 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа номинално количество 1000 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа (octocog alfa). След разтваряне всеки ml инжекционен разтвор ADVATE съдържа приблизително 500 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа.

Активността (международни единици) се определя съгласно Европейската фармакопея с хромогенна проба. Специфичната активност на ADVATE е приблизително 4 520-11 300 IU/mg протеин.

Октоког алфа (човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК)) е пречистен протеин от 2332 аминокиселини. Той е получен по рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на Китайски хамстер (СНО). Приготвен е без прибавяне на каквито и да са протеини от човешки или животински произход (екзогенни) в процеса на клетъчно култивиране, пречистването или производство на крайния продукт.

Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 0,45 mmol натрий (10 mg) на флакон

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: Бял до почти бял ронлив прах

Разтворител: Прозрачен и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). ADVATE е показан при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, притежаващ опит в лечението на хемофилия, и при реанимационно оборудване на разположение, в случай на анафилаксия.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и степента на кръвоизлива, както и от клиничното състояние на пациента.

Броят единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които отговарят на стандарта на СЗО за продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в процент (спрямо нормалната човешка плазма), или в IU (които отговарят на Международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството фактор VIII, което се съдържа в един ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се прави въз основа на емпиричното правило, че 1 IU фактор VIII на kg телесна маса повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата дозата се определя по следната формула:

Необходим брой единици (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0,5

В следните случаи на хеморагични епизоди през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица 1 може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Таблица 1 Ръководство за дозиране при кръвоизливи и хирургични операции		
Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента.
По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом.	30 – 60	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и острите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи.	60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъб.	30 – 60	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента.
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пред- и постоперативно)	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

По време на лечението се препоръчва по подходящ начин да се определя плазменото ниво на фактор VIII, което да служи при определяне на дозата, която ще се прилага, и на честотата на повтаряне на инжекцията. Особено в случаи на големи хирургични операции, прецизният контрол на заместителната терапия чрез определяне на плазмената активност на фактор VIII е задължителен. Ефектът на фактор VIII може да показва индивидуални различия между отделните пациенти, тъй като се постигат различни нива на възстановяване *in vivo* и са установени различни стойности на полуелиминиране.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А, обичайните дози на фактор VIII са 20 до 40 IU на kg телесно тегло през интервали от 2 до 3 дни.

Педиатрична популация

При лечение по необходимост при педиатрични пациенти (на възраст от 0 до 18 години), дозирането не се различава от това при възрастните пациенти. За профилактично лечение при пациенти на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU фактор VIII на kg телесно тегло, прилагани 3-4 пъти седмично.

Начин на приложение

ADVATE трябва да се прилага интравенозно. Когато се прилага от лица, които не са медицински специалисти, те трябва да бъдат подходящо обучени.

Скоростта на приложение трябва да се определи така, че да не предизвиква неприятни усещания у пациента и да не надвишава 10 ml/min.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без видими частици и е с pH от 6,7 до 7,3.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества посочени в точка 6.1, или към миши или хамстеров протеин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

При употребата на ADVATE се съобщават алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Продуктът съдържа следи от миши и хамстеров протеин. При поява на симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат предупреждени незабавно да прекратят употребата на продукта и да се свържат с лекаря си. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните симптоми на реакциите на свръхчувствителност, които включват уртики, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, задух, хипотония и анафилаксия.

В случай на анафилактичен шок, трябва да се започне стандартно лечение на шока.

Поради намаляването на инжекционния обем на ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, при проява на реакции на свръхчувствителност има по-малко време за реакция чрез спиране на инжектирането. Затова се препоръчва повишено внимание по време на инжектирането на ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, особено при деца.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибитори може да се развият след първите 100 дни експозиция.

Случаи на повторно развитие на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт, съдържащ фактор VIII към друг при преходно лекувани пациенти с повече от 100 дни експозиция и с анамнеза за развитие на инхибитори. Поради това се препоръчва внимателно да се проследяват всички пациенти за поява на инхибитори след всяко преминаване към друг продукт.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, които присъстват преходно или остават с постоянно ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кръвенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Неправилно приложение на ADVATE

При ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, неправилното приложение (интраартериално или паравенозно) може да доведе до леки, краткотрайни реакции на мястото на инжектиране, като например посиняване и еритем.

Свързани с катетъра усложнения при лечението

Ако се налага използването на изделие за централен венозен достъп (CVAD), трябва да се има предвид рискът от свързаните с него усложнения, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетъра.

Свързани с помощно вещество съображения

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg натрий на флакон, което е еквивалентно на 0,5% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Силно се препоръчва всеки път, когато ADVATE се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да бъдат записвани с цел запазване на връзката между пациента и партидата на лекарствения продукт.

Педиатрична популация:

Изложените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с ADVATE.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания при животни за влиянието на фактор VIII върху репродукцията. Въз основа на редките случаи на хемофилия А при жени, няма достатъчно опит от употребата на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Затова фактор VIII трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клинични проучвания с ADVATE включват 418 лица с поне една експозиция на ADVATE, като се съобщават общо 93 нежелани лекарствени реакции (НЛР). НЛР, възникнали с най-голяма честота са развитие на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори), главоболие и висока температура.

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и щипане на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, гадене, задух) са наблюдавани рядко и могат в някои случаи да еволюират до тежка анафилаксия (включително шок).

Може да се наблюдава развитие на антитела към протеин от мишка и/или хамстер със съответните реакции на свръхчувствителност.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с ADVATE. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Табличен списък на нежеланите реакции

В следната таблица 2 е представена честотата на нежеланите лекарствени реакции при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения. Таблицата е според системно-органната класификация на MedDRA (СОК и предпочитан термин).

Категориите на честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изчислена). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се представят в низходящ ред по сериозност.

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота ^a
Инфекции и инфестации	Инфлуенца	Нечести
	Ларингит	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII	Нечести (РТР) ^d Много чести (РUP) ^d
	Лимфангит	Нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	С неизвестна честота
	Свръхчувствителност ^c	С неизвестна честота

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системо- органични класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Световъртеж	Нечести
	Нарушена памет	Нечести
	Синкоп	Нечести
	Тремор	Нечести
	Мигрена	Нечести
	Дисгезия	Нечести
Нарушения на очите	Възпаление на очите	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
Съдови нарушения	Хематом	Нечести
	Горещи вълни	Нечести
	Бледост	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Нечести
	Коремна болка в горната част	Нечести
	Гадене	Нечести
	Повръщане	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести
	Уртикария	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Фебрилитет	Чести
	Периферни отоци	Нечести
	Гръдна болка	Нечести
	Гръден дискомфорт	Нечести
	Втрисане	Нечести
	Чувствате се необичайно	Нечести
	Хематом на мястото на пункция на съда	Нечести
	Умора	С неизвестна честота
	Реакция на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
	Неразположение	С неизвестна честота
Изследвания	Намален брой моноцити	Нечести
	Понижено ниво на коагулационен фактор VIII ^b	Нечести
	Понижен хематокрит	Нечести
	Отклонения в резултатите от лабораторни тестове	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат от интервенции	Усложнения след интервенцията	Нечести
	Кръвоизлив след интервенцията	Нечести
	Реакции на мястото на интервенция	Нечести

a) Изчислена на базата на общия брой на пациентите, които са получили ADVATE (418).

b) Неочакваното понижаване на нивото на коагулационния фактор VIII е наблюдавано при един пациент по време на непрекъснатата инфузия на ADVATE след хирургична интервенция (на 10-14 ден след операцията). През цялото време в този период е поддържана хемостаза, като плазменото ниво на фактор VIII и скоростта на клирънс са се върнали в нормални стойности до 15-ия ден след операцията. Тестовите за инхибитори на фактор VIII, извършени след спиране на непрекъснатата интравенозна инфузия и в края на проучването, са били отрицателни.

- c) НЛР, разяснени в раздела по-долу.
- d) Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. РТР = лекувани преди това пациенти, РUP = нелекувани преди това пациенти

Описание на определени нежелани реакции

НЛР, специфични за остатъците от производствения процес

От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за наличие на антитела срещу клетъчен протеин от овариални клетки на китайски хамстер (CHO) клетъчен протеин), 3-ма са показали статистически значима тенденция на нарастване на титрите, 4-ма са имали устойчиви пикове или преходни островърхи максимуми, а при един от пациентите са налице и двете, но без проява на каквито и да са други клинични симптоми. От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за оценка на антитела срещу миши IgG, 10-на показват статистически значима тенденция на нарастване, 2-ма имат устойчив пик или преходен островърх максимум, а при един се наблюдават и двете. Четирима от посочените пациенти съобщават за изолирани епизоди на уртикария, сърбеж, обрив и леко повишен брой на еозинофилите в периода на повтарящи се експозиции на проучвания продукт.

Свърхчувствителност

Алергичният тип реакции включват анафилаксия и са били проявени като замайване, парестезии, обрив, зачервяване, подуване на лицето, уртикария и сърбеж.

Педиатрична популация

Освен развитието на инхибитори при нелекуваните до момента педиатрични пациенти (PUP) и свързаните с катетъра усложнения, при клиничните проучвания не са отбелязани възрастово специфични разлики в НЛР

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране на рекомбинантния човешки коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства; коагулационен фактор VIII; АТС код: B02BD02.

Комплексът от фактор VIII и фактор на von Willebrand се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на von Willebrand), които имат различни физиологични функции. ADVATE съдържа рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа), гликопротеин, който е биологично еквивалентен на фактор VIII, гликопротеин, който се съдържа в човешката плазма.

Октоког алфа е гликопротеин, който се състои от 2332 аминокиселини и има приблизителна молекулна маса 280 kD. След инфузия на пациент с хемофилия, октоког алфа се свързва с ендогенния фактор на von Willebrand в циркулиращата кръв на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, който ускорява конверсията на фактор X до активен фактор X. Активираният фактор X конвертира протромбина в тромбин.

На свой ред тромбинът превръща фибриногена във фибрин и позволява образуването на съсирек. Хемофилия А е свързано с пола наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на понижено ниво на активността на фактор VIII, и в резултат води до обилни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, които възникват спонтанно, или в резултат от инцидент, или хирургична травма. Плазмените нива на фактор VIII се повишават чрез прилагане на заместителна терапия, която позволява временно коригиране на дефицита на фактор VIII и корекция на склонността към кръвоизливи.

При пациентите с инхибитори са събрани данни относно предизвикването на имунна толерантност (ITI). В хода на подпроучване на PUP проучване 060103 е документирано ITI лечение при 11 PUP. Извършен е ретроспективен преглед на картоните на 30 педиатрични пациенти на ITI (в изпитване 060103). Неинтервенционен проспективен регистър (PASS-INT-004) документира ITI при 44 педиатрични и възрастни пациенти, 36 от които са преминали ITI лечение. Данните показват, че може да бъде постигната имунна толерантност.

В проучването 060201 се сравняват две дългосрочни схеми на профилактично лечение при 53 пациенти, лекувани преди това (РТР): индивидуализиран и ръководен от фармакокинетиката режим на дозиране (в диапазон от 20 до 80 IU фактор VIII на kg телесно тегло на интервали от 72 ± 6 часа, $n=23$) и стандартен профилактичен режим на дозиране (20 до 40 IU/kg на всеки 48 ± 6 часа, $n=30$). Ръководеният от фармакокинетиката режим на дозиране (по определена формула) цели да поддържа най-ниските нива на фактор VIII $\geq 1\%$ при интервал на дозите от 72 часа. Данните на това проучване показват, че двата режима на дозиране са сравними по отношение на намаляване честотата на кървене.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ADVATE във всички подгрупи на педиатричната популация с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII) от „Предизвикване на имунна толерантност (ITI) при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII), които са развили инхибитори срещу фактор VIII” и „лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII)”. (виж точки 4.2 относно информация за педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Всички фармакокинетични проучвания върху ADVATE са проведени при лекувани преди това пациенти с тежка или умерено тежка форма на хемофилия А (изходни стойности на фактор VIII $\leq 2\%$). Анализът на пробите плазма е проведен в централна лаборатория и е използван едностепен коагулационен метод.

От общо 195 участници с тежка форма на хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$) са получени фармакокинетичните параметри, включени в набора от фармакокинетични анализи по протокол. Категоризирането на тези анализи за кърмачета (1 месец до < 2 годишна възраст), деца (2 до < 5 годишна възраст), по-големи деца (5 до < 12 годишна възраст), юноши (12 до < 18 годишна възраст) и възрастни (18 или повече години) се използва за обобщаване на фармакокинетичните параметри, като възрастта се определя като възраст към момента на инфузията.

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$)					
Параметър (средна стойност $\pm$ стандартно отклонение)	Кърмачета ($n=5$)	Деца ($n=30$)	По-големи деца ($n=18$)	Юноши ($n=33$)	Възрастни ($n=109$)

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII < 1%)					
Параметър (средна стойност ± стандартно отклонение)	Кърмачета (n=5)	Деца (n=30)	По-големи деца (n=18)	Юноши (n=33)	Възрастни (n=109)
Обща AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Коригирано диференциално възстановяване при C _{max} (IU/dl на IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Полуживот (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Максимална плазмена концентрация след инфузия (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Средно време на задържане (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Обем на разпределение при стационарно състояние (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Клирънс (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Изчислен като (C_{max} – фактор VIII на изходно ниво) разделено на дозата в IU/kg, при което C_{max} е максимално измерения фактор VIII след инфузия.

Безопасността и хемостазната ефикасност на ADVATE при педиатричната популация е подобна на тази при възрастни пациенти. Коригираната стойност на възстановяване и терминалният полуживот (t_{1/2}) са приблизително 20% по-ниски при малки деца (под 6 години), отколкото при възрастни, което може би се дължи отчасти на по-големия плазмен обем на килограм телесно тегло при по-малките пациенти.

В момента не се разполага с фармакокинетични данни за приложението на ADVATE при нелекувани досега пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно приложение, локална токсичност и генотоксичност.

Проучване за локалната поносимост при зайци показва, че ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, се понася добре след интравенозно въвеждане. След интраартериално и паравенозно приложение се наблюдава леко, преходно зачервяване на мястото на приложение. Не са установени обаче съответни нежелани хистопатологични промени, което доказва преходния характер на тази находка.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Манитол
Натриев хлорид
Хистидин
Трехалоза

Калциев хлорид
Трометамол
Полисорбат 80
Глутатион (редуциран).

Разтворител:
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Все пак е доказана химическа и физична стабилност в периода на използване за 3 часа при 25 °C на готовия за употреба разтвор.

В рамките на срока на годност, този продукт може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца. Краят на 6-те месеца от датата на преместването му на стайна температура трябва да се отбележи върху картонената опаковка на продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

ADVATE с приспособление BAXJECT II: Флаконът на продукта да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ADVATE в система BAXJECT III: Запечатаният блистер да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствен продукт след разтваряне, вижте т.6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флаконът с прах и флаконът с 2 ml разтворител са от стъкло тип I, затворени с хлоробутилови или бромобутилови гумени запушалки. Продуктът се предлага в една от следните конфигурации:

- ADVATE с приспособление BAXJECT II: Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах за инжекционен разтвор, 1 флакон с 2 ml разтворител и приспособление за разтваряне (BAXJECT II).
- ADVATE в система BAXJECT III: Всяка опаковка съдържа готова за употреба система BAXJECT III в запечатан блистер (флаконът с прах и флаконът с 2 ml разтворител са предварително сглобени със системата за разтваряне).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ADVATE трябва да се прилага интравенозно след разтваряне на продукта.

Приготвеният разтвор трябва да се прегледа визуално за видими частици и/или промяна на цвета.

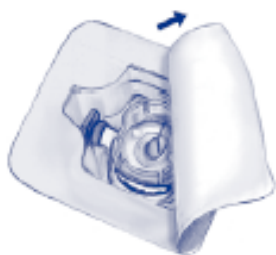
След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

- За приложението е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.
- Да се използва не по-късно от 3 часа след разтваряне.
- След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

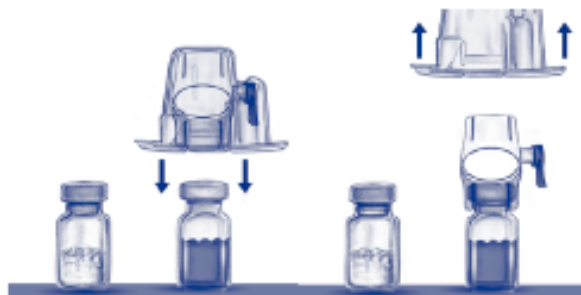
Приготвяне на разтвора с приспособлението BAXJECT II

- За разтварянето трябва да се използва само водата за инжекции и приспособлението за разтваряне, приложени в опаковката.
 - Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, неговата стерилна бариерна система или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 - Трябва да се използва асептична техника.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете двата флакона с ADVATE прах и разтворител и ги оставете да достигнат стайна температура (между 15 °C и 25 °C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отстранете капачките на флаконите с праха за инжекционен разтвор и с разтворителя.
 4. Почистете запушалките с тампони, напоени със спирт. Поставете флаконите върху гладка чиста повърхност.
 5. Отворете опаковката на приспособлението BaxJect II, като отстраните хартиената ѝ стена, без да докосвате вътрешността (Фиг. а). Не изваждайте приспособлението от опаковката му. Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 6. Обърнете опаковката обратно (с изпъкналата част нагоре) и вкарайте прозрачния пластмасов шип през запушалката във флакона с разтворителя. Хванете опаковката за краищата ѝ и я издърпайте от приспособлението BaxJect II (Фиг. b). Не отстранявайте синята капачка от приспособлението BAXJECT II.
 7. За разтваряне трябва да се използват само приложените в опаковката стерилна вода за инжекции и приспособление за разтваряне. След като сте прикрепили приспособлението Baxject II към флакона с разтворителя, обърнете системата така, че флаконът с разтворителя да застане върху приспособлението BaxJect II. Вкарайте белия пластмасов шип през запушалката във флакона с прах ADVATE. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с прах ADVATE (Фиг. c).
 8. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на вещество. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

Фиг. а



Фиг. b



Фиг. c

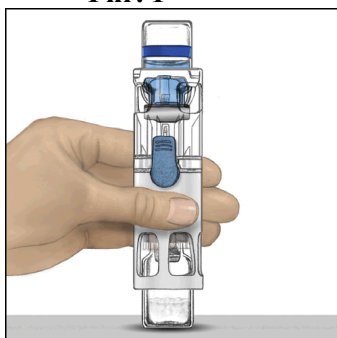


Приготвяне на разтвора със системата BAXJECT III

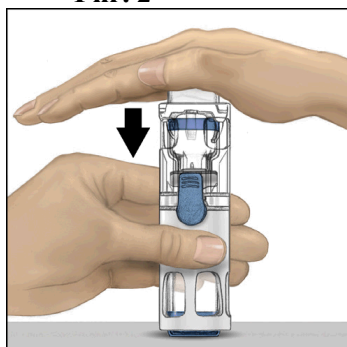
- Да не се използва, ако капакът не е напълно запечатан върху блистера.

1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете запечатания блистер (съдържащ флаконите с прах и разтворител, предварително сглобени със системата за разтваряне) и го оставете да достигне стайна температура (между 15°C и 25°C).
2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
3. Отворете опаковката на ADVATE, като отстраните капака. Извадете системата BAXJECT III от блистера.
4. Поставете ADVATE върху равна повърхност с флакона с разтворител нагоре (фиг. 1). На флакона с разтворител има синя черта. Не отстранявайте синята капачка, докато не бъдете инструктирани за това на по-късен етап.
5. Като с една ръка придържате ADVATE в системата BAXJECT III, с другата натиснете силно надолу флакона с разтворител, докато системата не се прибере напълно и разтворителят не потече във флакона с ADVATE (фиг. 2). Не накланяйте системата, докато прехвърлянето не приключи.
6. Уверете се, че прехвърлянето на разтворителя е приключило. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на веществото. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

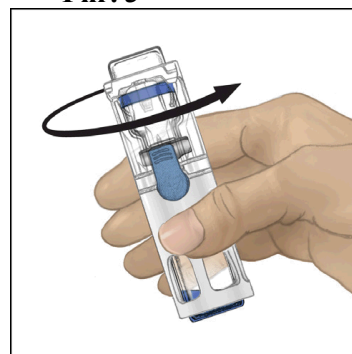
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Приложение

Спазвайте асептична техника:

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат огледани преди приложение за видими частици, винаги когато разтворът и опаковката позволяват това. Трябва да се ползват само бистри и безцветни разтвори.

1. Отстранете синята капачка от приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III.
2. Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото.
3. Отделете спринцовката.
4. Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента, ненадвишаваща 10 ml в минута. Честотата на пулса трябва да се определи преди и по време на въвеждането на ADVATE. Ако се установи значително ускорение на пулса, обикновено намаляването на скоростта на въвеждане или временното спиране на интравенозното приложение, ще доведе до бързо изчезване на симптомите. (вижте точки 4.4 и 4.8).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 02 март 2004 год.
Дата на последно подновяване: 20 декември 2013 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа номинално количество 1500 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа (octocog alfa). След разтваряне всеки ml инжекционен разтвор ADVATE съдържа приблизително 750 IU човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК), октоког алфа.

Активността (международни единици) се определя съгласно Европейската фармакопея с хромогенна проба. Специфичната активност на ADVATE е приблизително 4 520-11 300 IU/mg протеин.

Октоког алфа (човешки коагулационен фактор VIII (p-ДНК)) е пречистен протеин от 2332 аминокиселини. Той е получен по рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на Китайски хамстер (СНО). Приготвен е без прибавяне на каквито и да са протеини от човешки или животински произход (екзогенни) в процеса на клетъчно култивиране, пречистването или производство на крайния продукт.

Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 0,45 mmol натрий (10 mg) на флакон

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах: Бял до почти бял ронлив прах

Разтворител: Прозрачен и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). ADVATE е показан при всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, притежаващ опит в лечението на хемофилия, и при реанимационно оборудване на разположение, в случай на анафилаксия.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, локализацията и степента на кръвоизлива, както и от клиничното състояние на пациента.

Броят единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които отговарят на стандарта на СЗО за продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или в процент (спрямо нормалната човешка плазма), или в IU (които отговарят на Международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството фактор VIII, което се съдържа в един ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се прави въз основа на емпиричното правило, че 1 IU фактор VIII на kg телесна маса повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата дозата се определя по следната формула:

Необходим брой единици (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0,5

В следните случаи на хеморагични епизоди през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица 1 може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Таблица 1 Ръководство за дозиране при кръвоизливи и хирургични операции		
Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента.
По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом.	30 – 60	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и острите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи.	60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъб.	30 – 60	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента.
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пред- и постоперативно)	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

По време на лечението се препоръчва по подходящ начин да се определя плазменото ниво на фактор VIII, което да служи при определяне на дозата, която ще се прилага, и на честотата на повтаряне на инжекцията. Особено в случаи на големи хирургични операции, прецизният контрол на заместителната терапия чрез определяне на плазмената активност на фактор VIII

е задължителен. Ефектът на фактор VIII може да показва индивидуални различия между отделните пациенти, тъй като се постигат различни нива на възстановяване *in vivo* и са установени различни стойности на полумелиминиране.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А, обичайните дози на фактор VIII са 20 до 40 IU на kg телесно тегло през интервали от 2 до 3 дни.

Педиатрична популация

При лечение по необходимост при педиатрични пациенти (на възраст от 0 до 18 години), дозирането не се различава от това при възрастните пациенти. За профилактично лечение при пациенти на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU фактор VIII на kg телесно тегло, прилагани 3-4 пъти седмично.

Начин на приложение

ADVATE трябва да се прилага интравенозно. Когато се прилага от лица, които не са медицински специалисти, те трябва да бъдат подходящо обучени.

Скоростта на приложение трябва да се определи така, че да не предизвиква неприятни усещания у пациента и да не надвишава 10 ml/min.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без видими частици и е с pH от 6,7 до 7,3.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества посочени в точка 6.1, или към миши или хамстеров протеин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

При употребата на ADVATE се съобщават алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Продуктът съдържа следи от миши и хамстеров протеин. При поява на симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат предупреждени незабавно да прекратят употребата на продукта и да се свържат с лекаря си. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните симптоми на реакциите на свръхчувствителност, които включват уртики, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, задух, хипотония и анафилаксия.

В случай на анафилактичен шок, трябва да се започне стандартно лечение на шока.

Поради намаляването на инжекционния обем на ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, при проява на реакции на свръхчувствителност има по-малко време за реакция чрез спиране на инжектирането. Затова се препоръчва повишено внимание по време на инжектирането на ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, особено при деца.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването,

както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най висок през първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибитори може да се развият след първите 100 дни експозиция.

Случаи на повторно развитие на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт, съдържащ фактор VIII към друг при предходно лекувани пациенти с повече от 100 дни експозиция и с анамнеза за развитие на инхибитори. Поради това се препоръчва внимателно да се проследяват всички пациенти за поява на инхибитори след всяко преминаване към друг продукт.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, които присъстват преходно или остават с постоянно ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Неправилно приложение на ADVATE

При ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, неправилното приложение (интраартериално или паравенозно) може да доведе до леки, краткотрайни реакции на мястото на инжектиране, като например посиняване и еритем.

Свързани с катетъра усложнения при лечението

Ако се налага използването на изделие за централен венозен достъп (CVAD), трябва да се има предвид рискът от свързаните с него усложнения, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетъра.

Свързани с помощно вещество съображения

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg натрий на флакон, което е еквивалентно на 0,5% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Силно се препоръчва всеки път, когато ADVATE се прилага на пациент, името и партидният номер на продукта да бъдат записвани с цел запазване на връзката между пациента и партидата на лекарствения продукт.

Педиатрична популация:

Изложените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с ADVATE.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания при животни за влиянието на фактор VIII върху репродукцията. Въз основа на редките случаи на хемофилия А при жени, няма достатъчно опит от употребата на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Затова фактор VIII трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клинични проучвания с ADVATE включват 418 лица с поне една експозиция на ADVATE, като се съобщават общо 93 нежелани лекарствени реакции (НЛР). НЛР, възникнали с най-голяма честота са развитие на неутрализиращи антитела към фактор VIII (инхибитори), главоболие и висока температура.

Реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и щипане на мястото на инфузия, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, гадене, задух) са наблюдавани рядко и могат в някои случаи да еволюират до тежка анафилаксия (включително шок).

Може да се наблюдава развитие на антитела към протеин от мишка и/или хамстер със съответните реакции на свръхчувствителност.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с ADVATE. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Табличен списък на нежеланите реакции

В следната таблица 2 е представена честотата на нежеланите лекарствени реакции при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения. Таблицата е според системно-органната класификация на MedDRA (COK и предпочитан термин).

Категориите на честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изчислена). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се представят в низходящ ред по сериозност.

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Инфекции и инфестации	Инфлуенца	Нечести
	Ларингит	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII	Нечести (PTR) ^d Много чести (PUR) ^d
	Лимфангит	Нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	С неизвестна честота
	Свръхчувствителност ^c	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Световъртеж	Нечести
	Нарушена памет	Нечести
	Синкоп	Нечести
	Тремор	Нечести
	Мигрена	Нечести
	Дисгезия	Нечести

Таблица 2 Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания и от спонтанни съобщения		
Стандартни системно-органични класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота^a
Нарушения на очите	Възпаление на очите	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
Съдови нарушения	Хематом	Нечести
	Горещи вълни	Нечести
	Бледост	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Нечести
	Коремна болка в горната част	Нечести
	Гадене	Нечести
	Повръщане	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести
	Уртикария	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Фебрилитет	Чести
	Периферни отоци	Нечести
	Гръдна болка	Нечести
	Гръден дискомфорт	Нечести
	Втрисане	Нечести
	Чувствате се необичайно	Нечести
	Хематом на мястото на пункция на съда	Нечести
	Умора	С неизвестна честота
	Реакция на мястото на инжектиране	С неизвестна честота
	Неразположение	С неизвестна честота
Изследвания	Намален брой моноцити	Нечести
	Понижено ниво на коагулационен фактор VIII ^b	Нечести
	Понижен хематокрит	Нечести
	Отклонения в резултатите от лабораторни тестове	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат от интервенции	Усложнения след интервенцията	Нечести
	Кръвоизлив след интервенцията	Нечести
	Реакции на мястото на интервенция	Нечести

- a) Изчислена на базата на общия брой на пациентите, които са получили ADVATE (418).
- b) Неочакваното понижение на нивото на коагулационния фактор VIII е наблюдавано при един пациент по време на непрекъснатата инфузия на ADVATE след хирургична интервенция (на 10-14 ден след операцията). През цялото време в този период е поддържана хемостаза, като плазменото ниво на фактор VIII и скоростта на клирънс са се върнали в нормални стойности до 15-ия ден след операцията. Тестовите за инхибитори на фактор VIII, извършени след спиране на непрекъснатата интравенозна инфузия и в края на проучването, са били отрицателни.
- c) НЛР, разяснени в раздела по-долу.
- d) Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. РТР = лекувани преди това пациенти, РUP = нелекувани преди това пациенти

Описание на определени нежелани реакции

НЛР, специфични за остатъците от производствения процес

От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за наличие на антитела срещу клетъчен протеин от овариални клетки на китайски хамстер (СНО) клетъчен протеин), 3-ма са показали статистически значима тенденция на нарастване на титрите, 4-ма са имали устойчиви пикове или преходни островърхи максимуми, а при един от пациентите са налице и двете, но без проява на каквито и да са други клинични симптоми. От 229-мата лекувани пациенти, изследвани за оценка на антитела срещу миши IgG, 10-на показват статистически значима тенденция на нарастване, 2-ма имат устойчив пик или преходен островърх максимум, а при един се наблюдават и двете. Четирима от посочените пациенти съобщават за изолирани епизоди на уртикария, сърбеж, обрив и леко повишен брой на еозинофили в периода на повтарящи се експозиции на проучвания продукт.

Свръхчувствителност

Алергичният тип реакции включват анафилаксия и са били проявени като замайване, парестезии, обрив, зачервяване, подуване на лицето, уртикария и сърбеж.

Педиатрична популация

Освен развитието на инхибитори при нелекуваните до момента педиатрични пациенти (PUP) и свързаните с катетъра усложнения, при клиничните проучвания не са отбелязани възрастово специфични разлики в НЛР

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране на рекомбинантния човешки коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства; коагулационен фактор VIII; АТС код: B02BD02.

Комплексът от фактор VIII и фактор на von Willebrand се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на von Willebrand), които имат различни физиологични функции. ADVATE съдържа рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа), гликопротеин, който е биологично еквивалентен на фактор VIII, гликопротеин, който се съдържа в човешката плазма.

Октоког алфа е гликопротеин, който се състои от 2332 аминокиселини и има приблизителна молекулна маса 280 kD. След инфузия на пациент с хемофилия, октоког алфа се свързва с ендогенния фактор на von Willebrand в циркулиращата кръв на пациента. Активиращият фактор VIII действа като кофактор на активиращия фактор IX, който ускорява конверсията на фактор X до активиран фактор X. Активиращият фактор X конвертира протромбина в тромбин. На свой ред тромбинът превръща фибриногена във фибрин и позволява образуването на съсирек. Хемофилия А е свързано с пола наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на понижено ниво на активността на фактор VIII, и в резултат води до обилни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, които възникват спонтанно, или в резултат от инцидент, или хирургична травма. Плазмените нива на фактор VIII се

повишават чрез прилагане на заместителна терапия, която позволява временно коригиране на дефицита на фактор VIII и корекция на склонността към кръвоизливи.

При пациентите с инхибитори са събрани данни относно предизвикването на имунна толерантност (ITI). В хода на подпроучване на PUP проучване 060103 е документирано ITI лечение при 11 PUP. Извършен е ретроспективен преглед на картоните на 30 педиатрични пациенти на ITI (в изпитване 060103). Неинтервенционен проспективен регистър (PASS-INT-004) документира ITI при 44 педиатрични и възрастни пациенти, 36 от които са преминали ITI лечение. Данните показват, че може да бъде постигната имунна толерантност.

В проучването 060201 се сравняват две дългосрочни схеми на профилактично лечение при 53 пациенти, лекувани преди това (РТР): индивидуализиран и ръководен от фармакокинетиката режим на дозиране (в диапазон от 20 до 80 IU фактор VIII на kg телесно тегло на интервали от 72 ± 6 часа, $n=23$) и стандартен профилактичен режим на дозиране (20 до 40 IU/kg на всеки 48 ± 6 часа, $n=30$). Ръководеният от фармакокинетиката режим на дозиране (по определена формула) цели да поддържа най-ниските нива на фактор VIII $\geq 1\%$ при интервал на дозите от 72 часа. Данните на това проучване показват, че двата режима на дозиране са сравними по отношение на намаляване честотата на кървене.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ADVATE във всички подгрупи на педиатричната популация с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII) от „Предизвикване на имунна толерантност (ITI) при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII), които са развили инхибитори срещу фактор VIII” и „лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден недостиг на фактор VIII)”. (виж точки 4.2 относно информация за педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Всички фармакокинетични проучвания върху ADVATE са проведени при лекувани преди това пациенти с тежка или умерено тежка форма на хемофилия А (изходни стойности на фактор VIII $\leq 2\%$). Анализът на пробите плазма е проведен в централна лаборатория и е използван едноетапен коагулационен метод.

От общо 195 участници с тежка форма на хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$) са получени фармакокинетичните параметри, включени в набора от фармакокинетични анализи по протокол. Категоризирането на тези анализи за кърмачета (1 месец до < 2 годишна възраст), деца (2 до < 5 годишна възраст), по-големи деца (5 до < 12 годишна възраст), юноши (12 до < 18 годишна възраст) и възрастни (18 или повече години) се използва за обобщаване на фармакокинетичните параметри, като възрастта се определя като възраст към момента на инфузията.

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII $< 1\%$)					
Параметър (средна стойност ± стандартно отклонение)	Кърмачета (n=5)	Деца (n=30)	По-големи деца (n=18)	Юноши (n=33)	Възрастни (n=109)
Обща AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Коригирано диференциално възстановяване при C _{max} (IU/dl на IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Полуживот (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3

Таблица 3 Обобщение на фармакокинетичните параметри на ADVATE по възрастови групи с тежка хемофилия А (изходно ниво на фактор VIII < 1%)					
Параметър (средна стойност ± стандартно отклонение)	Кърмачета (n=5)	Деца (n=30)	По-големи деца (n=18)	Юноши (n=33)	Възрастни (n=109)
Максимална плазмена концентрация след инфузия (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Средно време на задържане (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Обем на разпределение при стационарно състояние (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
<u>Клирънс</u> (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Изчислен като (C_{max} – фактор VIII на изходно ниво) разделено на дозата в IU/kg, при което C_{max} е максимално измерения фактор VIII след инфузия.

Безопасността и хемостазната ефикасност на ADVATE при педиатричната популация е подобна на тази при възрастни пациенти. Коригираната стойност на възстановяване и терминалният полуживот (t_{1/2}) са приблизително 20% по-ниски при малки деца (под 6 години), отколкото при възрастни, което може би се дължи отчасти на по-големия плазмен обем на килограм телесно тегло при по-малките пациенти.

В момента не се разполага с фармакокинетични данни за приложението на ADVATE при нелекувани досега пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно приложение, локална токсичност и генотоксичност.

Проучване за локалната поносимост при зайци показва, че ADVATE, разтворен в 2 ml стерилизирана вода за инжекции, се понася добре след интравенозно въвеждане. След интраартериално и паравенозно приложение се наблюдава леко, преходно зачервяване на мястото на приложение. Не са установени обаче съответни нежелани хистопатологични промени, което доказва преходния характер на тази находка.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Манитол
Натриев хлорид
Хистидин
Трехалоза
Калциев хлорид
Трометамол
Полисорбат 80
Глутатион (редуциран).

Разтворител:

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Все пак е доказана химическа и физична стабилност в периода на използване за 3 часа при 25 °C на готовия за употреба разтвор.

В рамките на срока на годност, този продукт може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца. Краят на 6-те месеца от датата на преместването му на стайна температура трябва да се отбележи върху картонената опаковка на продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

ADVATE с приспособление BAXJECT II: Флаконът на продукта да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ADVATE в система BAXJECT III: Запечатаният блистер да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствен продукт след разтваряне, вижте т.6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флаконът с прах и флаконът с 2 ml разтворител са от стъкло тип I, затворени с хлоробутилови или бромобутилови гумени запушалки. Продуктът се предлага в една от следните конфигурации:

- ADVATE с приспособление BAXJECT II: Всяка опаковка съдържа 1 флакон с прах за инжекционен разтвор, 1 флакон с 2 ml разтворител и приспособление за разтваряне (BAXJECT II).
- ADVATE в система BAXJECT III: Всяка опаковка съдържа готова за употреба система BAXJECT III в запечатан блистер (флаконът с прах и флаконът с 2 ml разтворител са предварително сглобени със системата за разтваряне).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ADVATE трябва да се прилага интравенозно след разтваряне на продукта.

Приготвеният разтвор трябва да се прегледа визуално за видими частици и/или промяна на цвета.

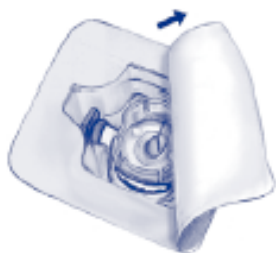
След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

- За приложението е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.
- Да се използва не по-късно от 3 часа след разтваряне.
- След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

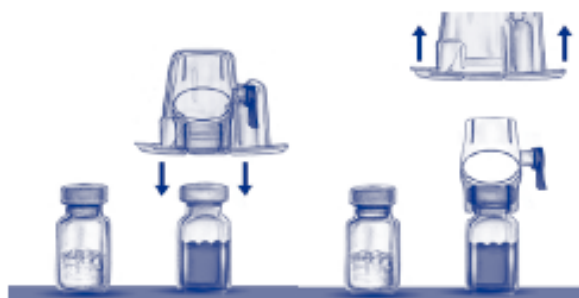
Приготвяне на разтвора с приспособлението ВАХЈЕСТ II

- За разтварянето трябва да се използва само водата за инжекции и приспособлението за разтваряне, приложени в опаковката.
 - Да не се използва, ако приспособлението ВАХЈЕСТ II, неговата стерилна бариерна система или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 - Трябва да се използва асептична техника.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете двата флакона с ADVATE прах и разтворител и ги оставете да достигнат стайна температура (между 15 °C и 25 °C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отстранете капачките на флаконите с праха за инжекционен разтвор и с разтворителя.
 4. Почистете запушалките с тампони, напоени със спирт. Поставете флаконите върху гладка чиста повърхност.
 5. Отворете опаковката на приспособлението ВахJect II, като отстраните хартиената ѝ стена, без да докосвате вътрешността (Фиг. а). Не изваждайте приспособлението от опаковката му. Да не се използва, ако приспособлението ВАХЈЕСТ II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 6. Обърнете опаковката обратно (с изпъкналата част нагоре) и вкарайте прозрачния пластмасов шип през запушалката във флакона с разтворителя. Хванете опаковката за краищата ѝ и я издърпайте от приспособлението ВахJect II (Фиг. б). Не отстранявайте синята капачка от приспособлението ВАХЈЕСТ II.
 7. За разтваряне трябва да се използват само приложените в опаковката стерилна вода за инжекции и приспособление за разтваряне. След като сте прикрепили приспособлението ВахJect II към флакона с разтворителя, обърнете системата така, че флаконът с разтворителя да застане върху приспособлението ВахJect II. Вкарайте белия пластмасов шип през запушалката във флакона с прах ADVATE. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с прах ADVATE (Фиг. с).
 8. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на вещество. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

Фиг. а



Фиг. б



Фиг. с

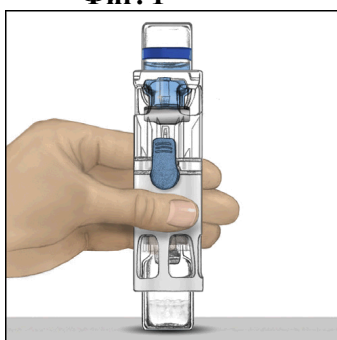


Приготвяне на разтвора със системата ВАХЈЕСТ III

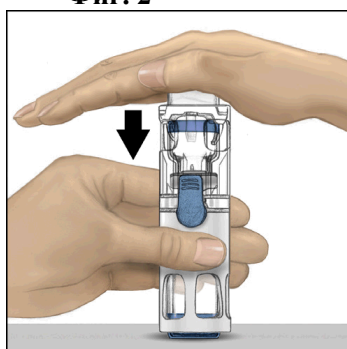
- Да не се използва, ако капакът не е напълно запечатан върху блистера.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете запечатания блистер (съдържащ флаконите с прах и разтворител, предварително сглобени със системата за разтваряне) и го оставете да достигне стайна температура (между 15°C и 25°C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.

- Отворете опаковката на ADVATE, като отстраните капака. Извадете системата BAXJECT III от блистера.
- Поставете ADVATE върху равна повърхност с флакона с разтворител нагоре (фиг. 1). На флакона с разтворител има синя черта. Не отстранявайте синята капачка, докато не бъдете инструктирани за това на по-късен етап.
- Като с една ръка придържате ADVATE в системата BAXJECT III, с другата натиснете силно надолу флакона с разтворител, докато системата не се прибере напълно и разтворителят не потече във флакона с ADVATE (фиг. 2). Не накланяйте системата, докато прехвърлянето не приключи.
- Уверете се, че прехвърлянето на разтворителя е приключило. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на веществото. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

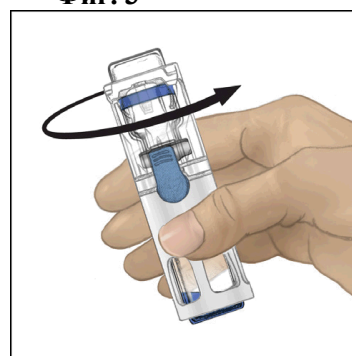
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Приложение

Спазвайте асептична техника:

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат огледани преди приложение за видими частици, винаги когато разтворът и опаковката позволяват това. Трябва да се ползват само бистри и безцветни разтвори.

- Отстранете синята капачка от приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към приспособлението BAXJECT II / системата BAXJECT III.
- Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото.
- Отделете спринцовката.
- Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента, ненадвишаваща 10 ml в минута. Честотата на пулса трябва да се определи преди и по време на въвеждането на ADVATE. Ако се установи значително ускорение на пулса, обикновено намаляването на скоростта на въвеждане или временното спиране на интравенозното приложение, ще доведе до бързо изчезване на симптомите. (вижте точки 4.4 и 4.8).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/010

EU/1/03/271/020

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 02 март 2004 год.

Дата на последно подновяване: 20 декември 2013 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО
И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Baxalta Manufacturing Sàrl
Route de Pierre-à-Bot 111
CH-2000 Neuchâtel
Швейцария

Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd.
2A Woodlands Industrial Park D Street 2
Singapore 737779
Сингапур

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, раздел 4.2.)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 250 IU октоког алфа, приблизително 50 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 250 IU октоког алфа, 1 флакон 5 ml вода за
инжекции, 1 приспособление ВАХЈЕСТ II

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 250

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР
(ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 250 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 IU октоког алфа

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Стерилна вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 250 IU октоког алфа, приблизително 50 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 250 IU октоког алфа и 1 флакон 5 ml вода за инжекции, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 250

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 250 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО

Интравенозно приложение, след разтваряне.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

Да не се използва, ако опаковката е отворена или повредена.

Флакон с прах и 5 ml разтворител, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА КОМПЛЕКТА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 250

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

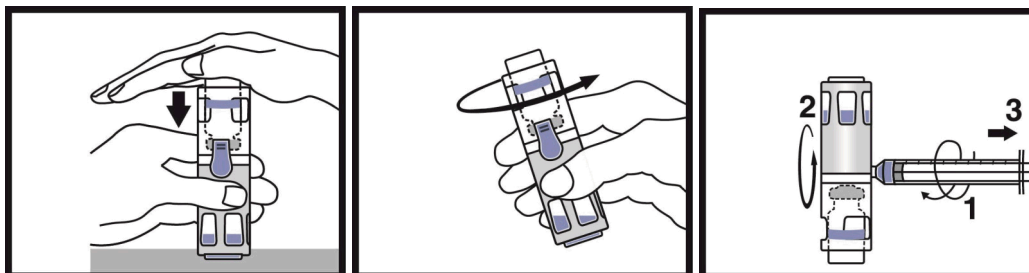
3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО



МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 250

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (СИСТЕМА ВАХЖЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 500 IU октоког алфа, приблизително 100 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 500 IU октоког алфа, 1 флакон 5 ml вода за
инжекции, 1 приспособление ВАХЈЕСТ II

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 500

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР
(ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 500 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 IU октоког алфа

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Стерилна вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 500 IU октоког алфа, приблизително 50 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 500 IU октоког алфа и 1 флакон 5 ml вода за инжекции, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 500

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 500 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО

Интравенозно приложение, след разтваряне.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

Да не се използва, ако опаковката е отворена или повредена.

Флакон с прах и 5 ml разтворител, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА КОМПЛЕКТА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 500

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

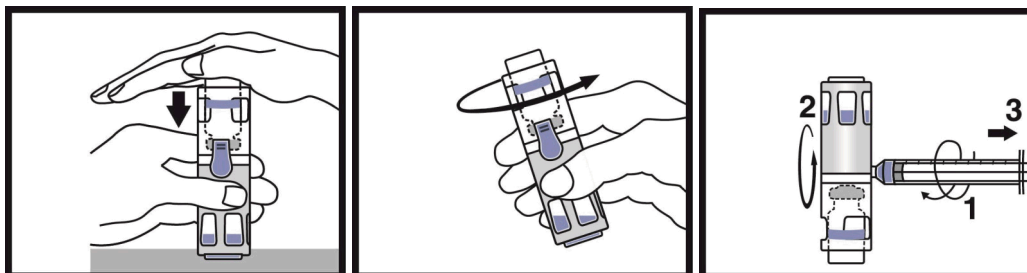
3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР (СИСТЕМА
ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 500

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (СИСТЕМА ВАХЖЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЖЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 1000 IU октоког алфа, приблизително 200 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 1000 IU октоког алфа, 1 флакон 5 ml вода за
инжекции, 1 приспособление ВАХЖЕСТ II

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 1000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР
(ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1000 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1000 IU октоког алфа

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Стерилна вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 1000 IU октоког алфа, приблизително 50 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 1000 IU октоког алфа и 1 флакон 5 ml вода за инжекции,
предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/013

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 1000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1000 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО

Интравенозно приложение, след разтваряне.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

Да не се използва, ако опаковката е отворена или повредена.

Флакон с прах и 5 ml разтворител, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА КОМПЛЕКТА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1000

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

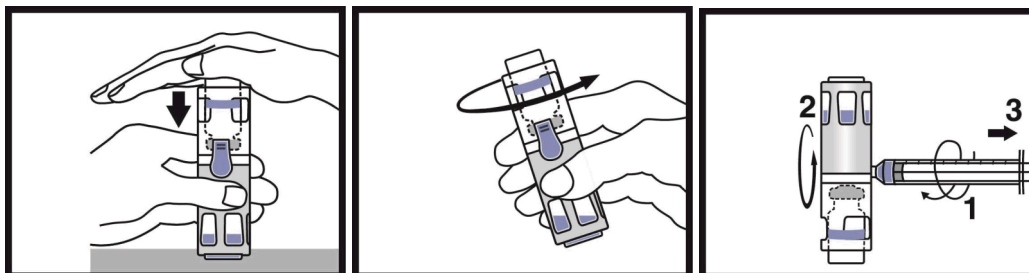
3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР (СИСТЕМА
ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1000

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (СИСТЕМА ВАХЖЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЖЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 1500 IU октоког алфа, приблизително 300 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 1500 IU октоког алфа, 1 флакон 5 ml вода за
инжекции, 1 приспособление ВАХЖЕСТ II

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 1500

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР
(ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1500 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1500 IU октоког алфа

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Стерилна вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 1500 IU октоког алфа, приблизително 50 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 1500 IU октоког алфа и 1 флакон 5 ml вода за инжекции,
предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 1500

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1500 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО

Интравенозно приложение, след разтваряне.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

Да не се използва, ако опаковката е отворена или повредена.

Флакон с прах и 5 ml разтворител, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА КОМПЛЕКТА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1500

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

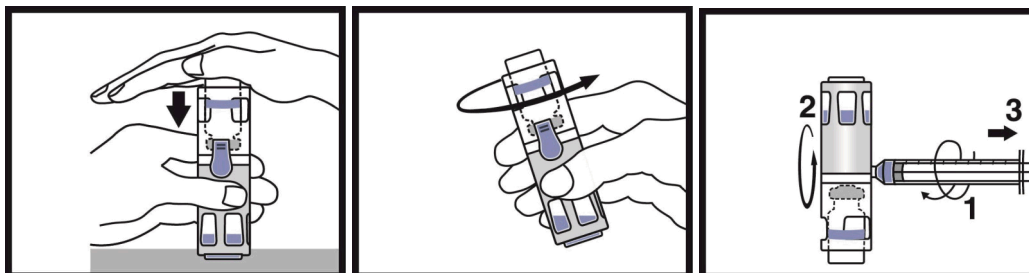
3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР (СИСТЕМА
ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1500

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (СИСТЕМА ВАХЖЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 2000 IU октоког алфа, приблизително 400 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 2000 IU октоког алфа, 1 флакон 5 ml вода за
инжекции, 1 приспособление ВАХЈЕСТ II

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 2000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР
(ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 2000 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2000 IU октоког алфа

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Стерилна вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 2000 IU октоког алфа, приблизително 400 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 2000 IU октоког алфа и 1 флакон 5 ml вода за инжекции,
предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 2000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 2000 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО

Интравенозно приложение, след разтваряне.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

Да не се използва, ако опаковката е отворена или повредена.

Флакон с прах и 5 ml разтворител, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА КОМПЛЕКТА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 2000

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

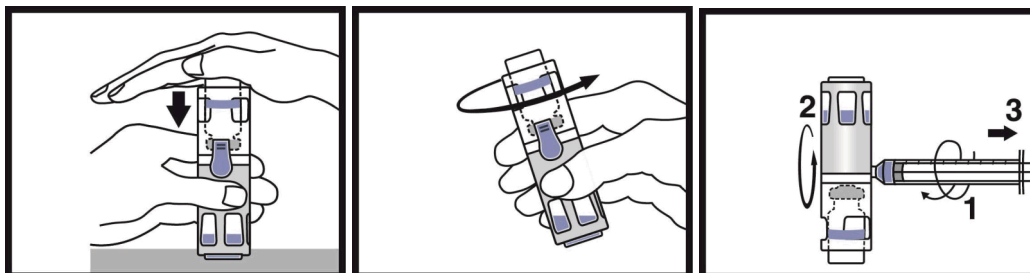
3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО



МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР (СИСТЕМА ВАХЖЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 2000

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (СИСТЕМА ВАХЖЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 3000 IU октоког алфа, приблизително 600 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 3000 IU октоког алфа, 1 флакон 5 ml вода за
инжекции, 1 приспособление ВАХЈЕСТ II

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 3000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР
(ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 3000 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3000 IU октоког алфа

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Стерилна вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 3000 IU октоког алфа, приблизително 600 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 3000 IU октоког алфа и 1 флакон 5 ml вода за инжекции,
предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/016

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 3000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 3000 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО

Интравенозно приложение, след разтваряне.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

Да не се използва, ако опаковката е отворена или повредена.

Флакон с прах и 5 ml разтворител, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА КОМПЛЕКТА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 3000

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

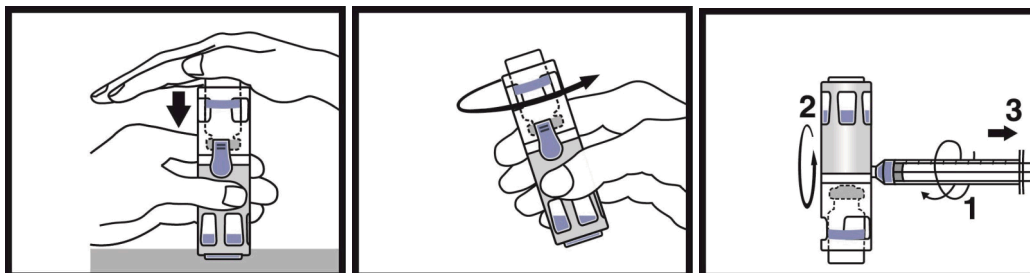
3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР (СИСТЕМА
ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 3000

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (СИСТЕМА ВАХЖЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 250 IU октоког алфа, приблизително 125 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 250 IU октоког алфа, 1 флакон 2 ml вода за
инжекции, 1 приспособление ВАХЈЕСТ II

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 250

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР
(ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 250 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 IU октоког алфа

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Стерилна вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 250 IU октоког алфа, приблизително 125 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 250 IU октоког алфа и 1 флакон 2 ml вода за инжекции, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/017

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 250

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 250 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО

Интравенозно приложение, след разтваряне.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

Да не се използва, ако опаковката е отворена или повредена.

Флакон с прах и 2 ml разтворител, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА КОМПЛЕКТА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 250

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

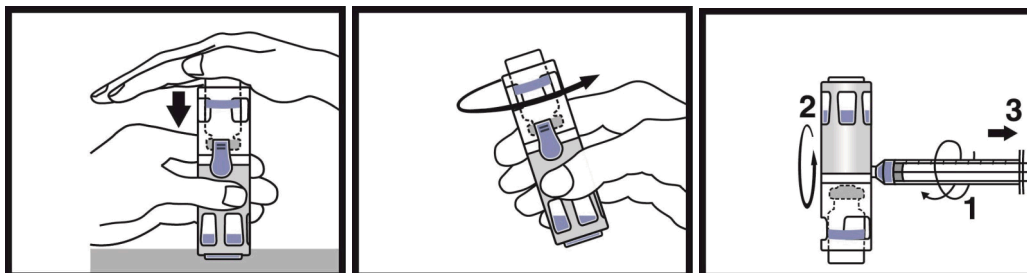
3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР (СИСТЕМА
ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 250

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (СИСТЕМА ВАХЖЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 500 IU октоког алфа, приблизително 250 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 500 IU октоког алфа, 1 флакон 2 ml вода за
инжекции, 1 приспособление ВАХЈЕСТ II

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 500

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР
(ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 500 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 IU октоког алфа

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Стерилна вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 500 IU октоког алфа, приблизително 250 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 500 IU октоког алфа и 1 флакон 2 ml вода за инжекции, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/018

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 500

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 500 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО

Интравенозно приложение, след разтваряне.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

Да не се използва, ако опаковката е отворена или повредена.

Флакон с прах и 2 ml разтворител, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА КОМПЛЕКТА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 500

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

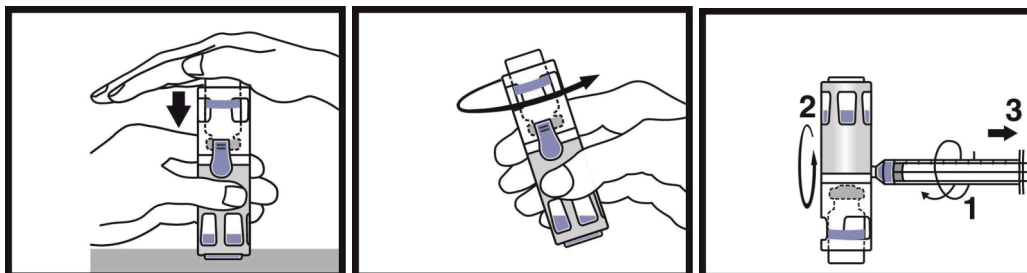
3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО



МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 500

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (СИСТЕМА ВАХЖЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 1000 IU октоког алфа, приблизително 500 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 1000 IU октоког алфа, 1 флакон 2 ml вода за
инжекции, 1 приспособление ВАХЈЕСТ II

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 1000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР
(ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1000 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1000 IU октоког алфа

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Стерилна вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 1000 IU октоког алфа, приблизително 500 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 1000 IU октоког алфа и 1 флакон 2 ml вода за инжекции,
предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/019

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 1000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1000 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО

Интравенозно приложение, след разтваряне.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

Да не се използва, ако опаковката е отворена или повредена.

Флакон с прах и 2 ml разтворител, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА КОМПЛЕКТА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1000

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

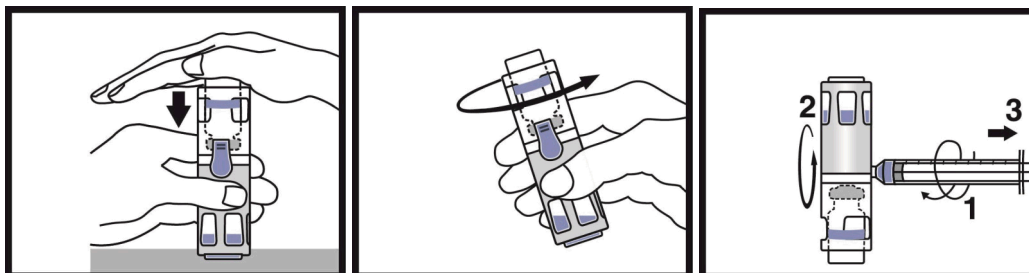
3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО



МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР (СИСТЕМА ВАХЖЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1000

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (СИСТЕМА ВАХЖЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЖЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 1500 IU октоког алфа, приблизително 750 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 1500 IU октоког алфа, 1 флакон 2 ml вода за
инжекции, 1 приспособление ВАХЖЕСТ II

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 1500

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР
(ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1500 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1500 IU октоког алфа

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (ПРИСПОСОБЛЕНИЕ ВАХЈЕСТ II)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Стерилна вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADVATE 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон: 1500 IU октоког алфа, приблизително 750 IU/ml след разтваряне.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80, глутатион (редуциран).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с 1500 IU октоког алфа и 1 флакон 2 ml вода за инжекции,
предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение, след разтваряне.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
В края на 6 месечен период, ако се съхранява при стайна температура:
Да не се използва след изтичане на срока на годност.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за еднократен период до 6 месеца.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/271/020

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADVATE 1500

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА БЛИСТЕРА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1500 IU прах за инжекционен разтвор
октоког алфа

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО

Интравенозно приложение, след разтваряне.

Да се използва незабавно или в рамките на 3 часа след разтварянето.

Да не се използва, ако опаковката е отворена или повредена.

Флакон с прах и 2 ml разтворител, предварително сглобени в система ВАХЈЕСТ III.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЕТИКЕТ НА КОМПЛЕКТА (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1500

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG

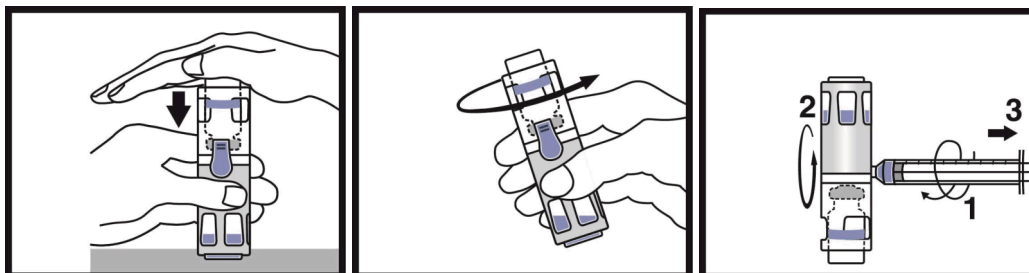
3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГО



МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОНЕН РАЗТВОР (СИСТЕМА ВАХЈЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADVATE 1500

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИИ (СИСТЕМА ВАХЖЕСТ III)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ADVATE 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

октоког алфа (човешки рекомбинантен коагулационен фактор VIII)
(octocog alfa (recombinant human coagulation factor VIII))

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ADVATE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ADVATE
3. Как да използвате ADVATE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ADVATE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ADVATE и за какво се използва

ADVATE съдържа активното вещество октоког алфа, човешки коагулационен фактор VIII, получен чрез рекомбинантна ДНК технология. Фактор VIII е необходим в кръвта, за да се образуват съсиреци и да спира кървенето. При пациенти с хемофилия А (вродена липса на фактор VIII) той липсва или функционира незадоволително.

ADVATE се използва за лечението и предотвратяването на кървене при пациенти от всички възрастови групи с хемофилия А (вродено кръвно заболяване, причинено от липса на фактор VIII).

ADVATE е приготвен без прибавяне на каквито и да са белтъци от човешки или животински произход през целия процес на производство.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ADVATE

Не използвайте ADVATE

- ако сте алергични към октоког алфа или към някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към белтъци от мишки или хамстери.

Ако не сте сигурни в това, попитайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да използвате ADVATE. Трябва да информирате Вашия лекар, ако преди това сте били лекувани с лекарствени продукти, съдържащи фактор VIII, особено ако

сте развили инхибитори, тъй като има опасност това да се случи отново. Инхибиторите на фактор VIII са антитела, които блокират действието му, с което намаляват способността на ADVATE да предотвратява или контролира кръвоизлива. Развитието на инхибитори е известно усложнение в лечението на хемофилия А. Ако кръвоизливът не може да бъде овладян с ADVATE, незабавно информирайте Вашия лекар.

Макар и рядко, съществува риск да получите анафилактична реакция (тежка, внезапна алергична реакция) към ADVATE. Трябва да знаете кои са ранните признаци на алергичните реакции, като например обрив, копривна треска, надигнат обрив, сърбеж по цялото тяло, подуване на устните и езика, затруднено дишане, хрипове, стягане в гърдите, общо неразположение, замайване. Тези симптоми може да представляват ранен симптом на анафилактичния шок, чиито прояви освен това включват и силно замайване, загуба на съзнание, и изключително затруднено дишане.

Ако подобни симптоми се появят, незабавно прекратете инжекцията и се свържете с Вашия лекар. Тежките симптоми, включващи затруднено дишане и припадък (или прималяване), изискват веднага спешно лечение.

Пациенти, развиващи инхибитори на фактор VIII

Образуването на инхибитори (антитела) е известно усложнение, което може да възникне по време на лечението с всички лекарства, съдържащи фактор VIII. Тези инхибитори, особено във високи нива, спират правилното действие на лечението и Вие или Вашето дете ще бъдете проследявани внимателно за развитие на тези инхибитори. Ако кръвенето при Вас или това при Вашето дете не се контролира с ADVATE, незабавно информирайте Вашия лекар.

Деца и юноши

Изброените предупреждения и предпазни мерки са валидни както за възрастни, така и за деца (на възраст от 0 до 18 години).

Други лекарства и ADVATE

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемете всякакви други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността Ви за шофиране и работа с машини.

ADVATE съдържа натрий

Това лекарство съдържа 10 mg натрий (основна съставка на готварската сол) на флакон. Това е еквивалентно на 0,5% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий с храна за възрастен.

3. Как да използвате ADVATE

Лечението с ADVATE ще бъде започнато от лекар, който има опит в лечението и грижите за пациенти с хемофилия А.

Вашият лекар ще определи необходимата Ви доза ADVATE (в международни единици или IU) в зависимост от Вашето състояние и от телесното Ви тегло и в зависимост от това, дали се използва за профилактика или лечение на кръвоизлив. Честотата на прилагане ще зависи от това, доколко ефективен е за Вас ADVATE. Обикновено заместителната терапия с ADVATE се провежда през целия живот на пациента.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Профилактика на кръвоизливи

Обичайната доза октоког алфа е 20 до 40 IU на kg телесно тегло, прилагани през интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, обаче, особено при по-млади пациенти, може да са необходими по-къси интервали на приложение, или по-високи дози.

Лечение на кръвоизливи

Необходимата доза октоког алфа се изчислява в зависимост от телесното Ви тегло и нивата на фактор VIII, които трябва да се достигнат. Желаните нива на фактор VIII зависят от тежестта и мястото на кръвоизлива.

Доза (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (% от нормалното) x 0,5.

Ако ви се струва, че ефектът на ADVATE не е достатъчен, трябва да разговаряте с Вашия лекар.

Вашият лекар ще извърши съответните лабораторни изследвания, за да се увери, че имате необходимите нива на фактор VIII. Това е особено важно, ако ви предстои голяма операция.

Употреба при деца и юноши (на възраст от 0 до 18 години)

За лечението на кървене, дозирането при деца не се различава от това при възрастни, За предотвратяване на кървене при деца на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU на килограм телесно тегло 3 до 4 пъти седмично. Приложението на ADVATE при деца (интравенозно) не се различава от приложението при възрастни. За да могат да се извършват чести инфузии на продукти на фактор VIII, може да се наложи поставяне на изделие за централен венозен достъп (CVAD).

Как се прилага ADVATE

ADVATE се прилага обикновено чрез инжекция във вена (интравенозно) от Вашия лекар или медицинска сестра. Вие или някой друг може да приложите ADVATE като инжекция, но само след проведено подходящо обучение. Подробна инструкция, как сам да си приложите ADVATE, е дадена в края на тази листовка.

Ако сте използвали повече от необходимата доза ADVATE

Винаги използвайте ADVATE точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, се консултирайте с него. В случай че сте си приложили повече ADVATE, отколкото са Ви препоръчали, моля възможно най-бързо да се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате ADVATE

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Пристъпете към следващата инжекция по Вашата схема и продължете редовното прилагане през равни интервали, както ви е предписал Вашият лекар.

Ако сте спрели употребата на ADVATE

Не спирайте прилагането на ADVATE без да сте се консултирали с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако се появят **тежки, неочаквани алергични реакции** (анафилактични), **незабавно трябва да се прекрати** инжекцията. **Незабавно трябва да потърсите Вашия лекар**, ако забележите проява на някой от следните ранни симптоми на алергични реакции:

- обрив, копривна треска, надигнат обрив, сърбеж по цялото тяло,
- подуване на устните и езика,
- затруднено дишане, хрипове, стягане в гърдите,
- общо неразположение,
- замайване и загуба на съзнание.

Тежките симптоми, включващи затруднено дишане и припадък (или примаяване), изискват веднага спешно лечение.

При деца, които преди това не са били лекувани с лекарства, съдържащи фактор VIII, може да се образуват инхибиторни антитела (вижте точка 2) много често (повече от 1 на 10 лица); но при пациентите, които са получавали предишно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение), рискът е нечест (по-малко от 1 на 100 лица). Ако това се случи, Вашите лекарства или тези на Вашето дете може да спрат да действат както трябва и Вие или Вашето дете може да получите продължително кървене. Ако това се случи, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 лица)

Инхибитори на фактор VIII (за деца, които преди това не са били лекувани с лекарства с фактор VIII)

Чести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 10 лица)

Главоболие и повишена телесна температура

Нечести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 100 лица)

Инхибитори на фактор VIII (за пациенти, които са получили предишно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение)), замайване, грипоподобно състояние, примаяване, ненормална сърдечна дейност, червени сърбящи обриви върху кожата, гръден дискомфорт, натъртване на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, сърбеж, усилено потене, странен вкус в устата, горещи вълни, мигрена, нарушение на паметта, втрисане, диария, гадене, повръщане, задух, възпаление на гърлото, инфекция на лимфните съдове, побледняване на кожата, очно възпаление, обриви, прекомерно потене, подуване на ходилата и краката, намаляване на количеството на червените кръвни клетки, увеличение на вид бели кръвни клетки (моноцити) и болка в горната част на корема или долната част на гръдния кош.

Нежелани лекарствени реакции, свързани с хирургични операции

инфекция, свързана с катетъра, намален брой червени кръвни клетки, подуване на крайниците и ставите, продължително кървене след отстраняване на дренажа, намалени нива на фактор VIII и следоперативен хематом.

Свързани с изделията за централен венозен достъп (CVAD)

свързано с катетъра възпаление, възпаление на целия организъм и кръвен съсирек на мястото на катетъра.

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

възможност от животозастрашаващи реакции (анафилаксия) и други алергични реакции (свръхчувствителност), общи нарушения (умора, отпадналост).

Допълнителни нежелани реакции при деца

Не се установяват възрастово специфични различия при нежеланите реакции в клиничните проучвания освен развитието на инхибитори при не лекувани преди това педиатрични пациенти (PUPs) и свързани с катетъра усложнения.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, може да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ADVATE

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона след Годен до:. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

В срока на годност флаконът с прах за инжекционен разтвор може да се съхранява при стайна температура (под 25 °C) еднократно за срок до 6 месеца. В този случай срокът на годност е до края на 6-месечния период или до отбелязаната дата върху флакона на продукта, в зависимост от това коя от датите е по-ранна. Моля да запишете крайната дата на 6 месечното съхранение при стайна температура върху кутията с продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник за съхранение, след като е съхраняван при стайна температура.

Съхранявайте флакона в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Този продукт е само за еднократна употреба. Изхвърлете останалия неизползван разтвор в съответствие с местните изисквания.

Използвайте продукта веднага, щом се разтвори прахообразното вещество.

След разтваряне, не съхранявайте готовия разтвор в хладилник.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ADVATE

- Активното вещество е октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII, получен по рекомбинантна ДНК технология). Всеки флакон с инжекционен разтвор съдържа номинално 250, 500, 1000, 1500, 2000 или 3000 IU октоког алфа.
- Другите съставки са манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80 и глутатион (редуциран).

Флакон с разтворител: 5 ml вода за инжекции

Как изглежда ADVATE и какво съдържа опаковката

ADVATE е бял до почти бял ронлив прах.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

Всяка опаковка съдържа освен това и приспособление за разтваряне (BAXJECT II).

Притежател на разрешението за употреба:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия
тел. +800 66838470
имейл: medinfoEMEA@takeda.com

Производители:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

Указания за приготвяне и приложение

Исисква се спазване на асептична техника по време на приготвянето и на приложението на разтвора.

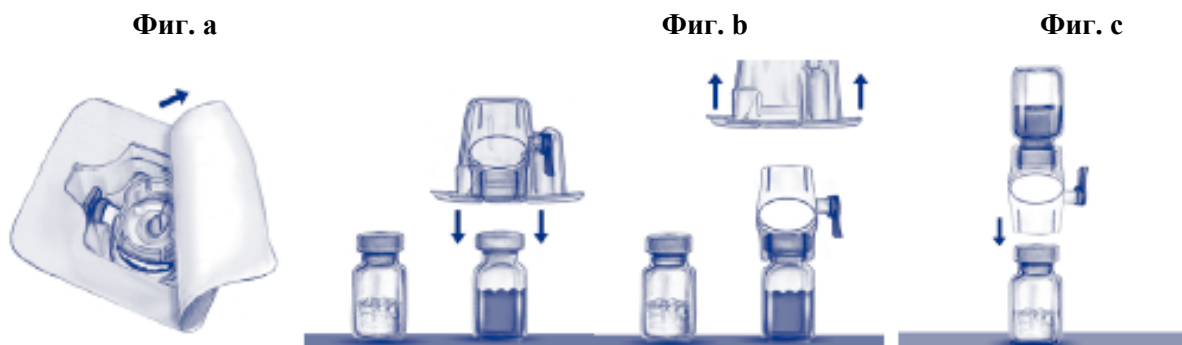
За приготвяне на разтвора използвайте само водата за инжекции и приспособлението за разтваряне, които са приложени във всяка опаковка ADVATE. ADVATE не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

Строго се препоръчва при всяко приложение на ADVATE да се записват името и партидният номер на продукта.

Указания за приготвяне на разтвора

- Да не се използва след датата, означена върху етикета на флакона и върху картонената кутия.

- Да не се използва, ако приспособлението ВАХЈЕСТ II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти, както е показано на символа: .
 - След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете двата флакона с ADVATE прах и разтворител и ги оставете да достигнат стайна температура (между 15 °C и 25 °C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отстранете капачките на флаконите с праха за инжекционен разтвор и с разтворителя.
 4. Почистете запушалките с тампони, напоени със спирт. Поставете флаконите върху гладка чиста повърхност.
 5. Отворете опаковката на приспособлението ВахJест II, като отстраните хартиената ѝ стена, без да докосвате вътрешността (Фиг. а). Не изваждайте приспособлението от опаковката му. Да не се използва, ако приспособлението ВАХЈЕСТ II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 6. Обърнете опаковката обратно (с изпъкналата част нагоре) и вкарайте прозрачния пластмасов шип през запушалката във флакона с разтворителя. Хванете опаковката за краищата ѝ и я издърпайте от приспособлението ВахJест II (Фиг. б). Не отстранявайте синята капачка от приспособлението ВАХЈЕСТ II.
 7. За разтваряне трябва да се използват само приложените в опаковката стерилна вода за инжекции и приспособление за разтваряне. След като сте прикрепили приспособлението ВахJест II към флакона с разтворителя, обърнете системата така, че флаконът с разтворителя да застане върху приспособлението ВахJест II. Вкарайте белия пластмасов шип през запушалката във флакона с прах ADVATE. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с прах ADVATE (Фиг. с).
 8. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на вещество. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.



Указания за инжектиране

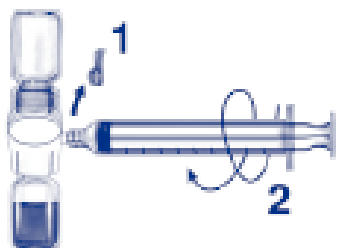
За прилагане е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.

Внимание:

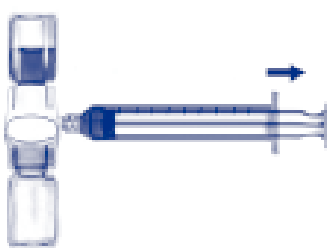
- Не се опитвайте да си поставите инжекция, ако не сте били специално обучени от Вашия лекар или медицинска сестра.
 - Преди прилагане, проверете приготвения разтвор за видими частици или промяна на цвета (разтворът трябва да е бистър, безцветен и в него да няма неразтворени частици). Не използвайте ADVATE, ако разтворът не е напълно бистър или не е напълно разтворен.
1. Отстранете синята капачка от приспособлението ВАХЈЕСТ II. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към приспособлението ВАХЈЕСТ II (Фиг. d).

2. Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото (Фиг. е).
3. Отделете спринцовката.
4. Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента, ненадвишаваща 10 ml в минута. (вижте точка 4. "ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ").
5. Неизползваният разтвор и отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Фиг. d



Фиг. е



Посочената по-долу информация е предназначена само за здравни специалисти:

Лечение при необходимост

В следните случаи на хеморагични епизоди, през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом. Животозастрашаващи кръвоизливи.	20 – 40 30 – 60 60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента. Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и острите симптоми. Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция <i>Малка</i> Включително екстракция на зъб. <i>Голяма</i>	30 – 60 80 – 100 (пред- и постоперативно)	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента. Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).

Листовка: информация за потребителя

ADVATE 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

октоког алфа (човешки рекомбинантен коагулационен фактор VIII)
(octocog alfa (recombinant human coagulation factor VIII))

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ADVATE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ADVATE
3. Как да използвате ADVATE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ADVATE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ADVATE и за какво се използва

ADVATE съдържа активното вещество октоког алфа, човешки коагулационен фактор VIII, получен чрез рекомбинантна ДНК технология. Фактор VIII е необходим в кръвта, за да се образуват съсиреци и да спира кървенето. При пациенти с хемофилия А (вродена липса на фактор VIII) той липсва или функционира незадоволително.

ADVATE се използва за лечението и предотвратяването на кървене при пациенти от всички възрастови групи с хемофилия А (вродено кръвно заболяване, причинено от липса на фактор VIII).

ADVATE е приготвен без прибавяне на каквито и да са белтъци от човешки или животински произход през целия процес на производство.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ADVATE

Не използвайте ADVATE

- ако сте алергични към октоког алфа или към някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към белтъци от мишки или хамстери.

Ако не сте сигурни в това, попитайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да използвате ADVATE. Трябва да информирате Вашия лекар, ако преди това сте били лекувани с лекарствени продукти, съдържащи фактор VIII, особено ако сте развили инхибитори, тъй като има опасност това да се случи отново. Инхибиторите на фактор VIII са антитела, които блокират действието му, с което намаляват способността на ADVATE да предотвратява или контролира кръвоизлива. Развитието на инхибитори е известно усложнение в лечението на хемофилия А. Ако кръвоизливът не може да бъде овладян с ADVATE, незабавно информирайте Вашия лекар.

Макар и рядко, съществува риск да получите анафилактична реакция (тежка, внезапна алергична реакция) към ADVATE. Трябва да знаете кои са ранните признаци на алергичните реакции, като например обрив, копривна треска, надигнат обрив, сърбеж по цялото тяло, подуване на устните и езика, затруднено дишане, хрипове, стягане в гърдите, общо неразположение, замайване. Тези симптоми може да представляват ранен симптом на анафилактичния шок, чиито прояви освен това включват и силно замайване, загуба на съзнание, и изключително затруднено дишане.

Ако подобни симптоми се появят, незабавно прекратете инжекцията и се свържете с Вашия лекар. Тежките симптоми, включващи затруднено дишане и припадък (или прималвяване), изискват веднага спешно лечение.

Пациенти, развиващи инхибитори на фактор VIII

Образуването на инхибитори (антитела) е известно усложнение, което може да възникне по време на лечението с всички лекарства, съдържащи фактор VIII. Тези инхибитори, особено във високи нива, спират правилното действие на лечението и Вие или Вашето дете ще бъдете проследявани внимателно за развитие на тези инхибитори. Ако кръвенето при Вас или това при Вашето дете не се контролира с ADVATE, незабавно информирайте Вашия лекар.

Деца и юноши

Изброените предупреждения и предпазни мерки са валидни както за възрастни, така и за деца (на възраст от 0 до 18 години).

Други лекарства и ADVATE

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате всякакви други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността Ви за шофиране и работа с машини.

ADVATE съдържа натрий

Това лекарство съдържа 10 mg натрий (основна съставка на готварската сол) на флакон. Това е еквивалентно на 0,5% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий с храна за възрастен.

3. Как да използвате ADVATE

Лечението с ADVATE ще бъде започнато от лекар, който има опит в лечението и грижите за пациенти с хемофилия А.

Вашият лекар ще определи необходимата Ви доза ADVATE (в международни единици или IU) в зависимост от Вашето състояние и от телесното Ви тегло и в зависимост от това, дали се използва за профилактика или лечение на кръвоизлив. Честотата на прилагане ще зависи от

това, доколко ефективен е за Вас ADVATE. Обикновено заместителната терапия с ADVATE се провежда през целия живот на пациента.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Профилактика на кръвоизливи

Обичайната доза октоког алфа е 20 до 40 IU на kg телесно тегло, прилагани през интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, обаче, особено при по-млади пациенти, може да са необходими по-къси интервали на приложение, или по-високи дози.

Лечение на кръвоизливи

Необходимата доза октоког алфа се изчислява в зависимост от телесното Ви тегло и нивата на фактор VIII, които трябва да се достигнат. Желаните нива на фактор VIII зависят от тежестта и мястото на кръвоизлива.

Доза (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (% от нормалното) x 0,5.

Ако ви се струва, че ефектът на ADVATE не е достатъчен, трябва да разговаряте с Вашия лекар.

Вашият лекар ще извърши съответните лабораторни изследвания, за да се увери, че имате необходимите нива на фактор VIII. Това е особено важно, ако ви предстои голяма операция.

Употреба при деца и юноши (на възраст от 0 до 18 години)

За лечението на кървене, дозирането при деца не се различава от това при възрастни, За предотвратяване на кървене при деца на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU на килограм телесно тегло 3 до 4 пъти седмично. Приложението на ADVATE при деца (интравенозно) не се различава от приложението при възрастни. За да могат да се извършват чести инфузии на продукти на фактор VIII, може да се наложи поставяне на изделие за централен венозен достъп (CVAD).

Как се прилага ADVATE

ADVATE се прилага обикновено чрез инжекция във вена (интравенозно) от Вашия лекар или медицинска сестра. Вие или някой друг може да приложите ADVATE като инжекция, но само след проведено подходящо обучение. Подробна инструкция, как сам да си приложите ADVATE, е дадена в края на тази листовка.

Ако сте използвали повече от необходимата доза ADVATE

Винаги използвайте ADVATE точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, се консултирайте с него. В случай че сте си приложили повече ADVATE, отколкото са Ви препоръчали, моля възможно най-бързо да се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате ADVATE

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Пристъпете към следващата инжекция по Вашата схема и продължете редовното прилагане през равни интервали, както ви е предписал Вашият лекар.

Ако сте спрели употребата на ADVATE

Не спирайте прилагането на ADVATE без да сте се консултирали с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако се появят **тежки, неочаквани алергични реакции** (анафилактични), **незабавно трябва да се прекрати** инжекцията. **Незабавно трябва да потърсите Вашия лекар**, ако забележите проява на някой от следните ранни симптоми на алергични реакции:

- обрив, копривна треска, надигнат обрив, сърбеж по цялото тяло,
- подуване на устните и езика,
- затруднено дишане, хрипове, стягане в гърдите,
- общо неразположение,
- замайване и загуба на съзнание.

Тежките симптоми, включващи затруднено дишане и припадък (или примаяване), изискват веднага спешно лечение.

При деца, които преди това не са били лекувани с лекарства, съдържащи фактор VIII, може да се образуват инхибиторни антитела (вижте точка 2) много често (повече от 1 на 10 лица); но при пациентите, които са получавали предишно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение), рискът е нечест (по-малко от 1 на 100 лица). Ако това се случи, Вашите лекарства или тези на Вашето дете може да спрат да действат както трябва и Вие или Вашето дете може да получите продължително кървене. Ако това се случи, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 лица)

Инхибитори на фактор VIII (за деца, които преди това не са били лекувани с лекарства с фактор VIII)

Чести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 10 лица)

Главоболие и повишена телесна температура

Нечести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 100 лица)

Инхибитори на фактор VIII (за пациенти, които са получили предишно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение)), замайване, грипоподобно състояние, примаяване, ненормална сърдечна дейност, червени сърбящи обриви върху кожата, гръден дискомфорт, натъртване на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, сърбеж, усилено потене, странен вкус в устата, горещи вълни, мигрена, нарушение на паметта, втрисане, диария, гадене, повръщане, задух, възпаление на гърлото, инфекция на лимфните съдове, побледняване на кожата, очно възпаление, обриви, прекомерно потене, подуване на ходилата и краката, намаляване на количеството на червените кръвни клетки, увеличение на вид бели кръвни клетки (моноцити) и болка в горната част на корема или долната част на гръдния кош.

Нежелани лекарствени реакции, свързани с хирургични операции

инфекция, свързана с катетъра, намален брой червени кръвни клетки, подуване на крайниците и ставите, продължително кървене след отстраняване на дренажа, намалени нива на фактор VIII и следоперативен хематом.

Свързани с изделията за централен венозен достъп (CVAD)

свързано с катетъра възпаление, възпаление на целия организъм и кръвен съсирек на мястото на катетъра.

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

възможност от животозастрашаващи реакции (анафилаксия) и други алергични реакции (свръхчувствителност), общи нарушения (умора, отпадналост).

Допълнителни нежелани реакции при деца

Не се установяват възрастово специфични различия при нежеланите реакции в клиничните проучвания освен развитието на инхибитори при не лекувани преди това педиатрични пациенти (PUPs) и свързани с катетъра усложнения.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, може да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ADVATE

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона след Годен до:. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

В срока на годност блистерът с продукта може да се съхранява при стайна температура (под 25 °C) еднократно за срок до 6 месеца. В този случай срокът на годност е до края на 6-месечния период или до отбелязаната дата върху блистера, в зависимост от това коя от датите е по-ранна. Моля да запишете крайната дата на 6 месечното съхранение при стайна температура върху кутията с продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник за съхранение, след като е съхраняван при стайна температура.

Съхранявайте блистера с продукта в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Този продукт е само за еднократна употреба. Изхвърлете останалия неизползван разтвор в съответствие с местните изисквания.

Използвайте продукта веднага, щом се разтвори прахообразното вещество.

След разтваряне, не съхранявайте готовия разтвор в хладилник.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ADVATE

- Активното вещество е октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII, получен по рекомбинантна ДНК технология). Всеки флакон с инжекционен разтвор съдържа номинално 250, 500, 1000, 1500, 2000 или 3000 IU октоког алфа.
- Другите съставки са манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80 и глутатион (редуциран).

Флакон с разтворител: 5 ml вода за инжекции

Как изглежда ADVATE и какво съдържа опаковката

ADVATE е бял до почти бял ронлив прах.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

Притежател на разрешението за употреба:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия
тел. +800 66838470
имейл: medinfoEMEA@takeda.com

Производители:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

Указания за приготвяне и приложение

ADVATE не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

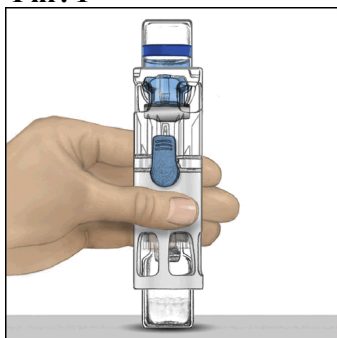
Строго се препоръчва при всяко приложение на ADVATE да се записват името и партидният номер на продукта.

Указания за приготвяне на разтвора

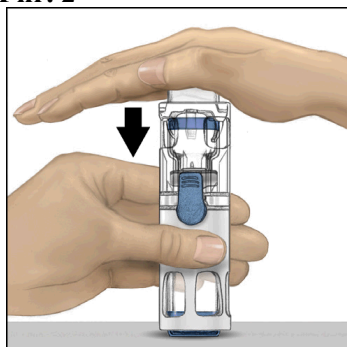
- Да не се използва след датата, означена върху етикета на флакона и върху картонената кутия.

- Да не се използва, ако капакът не е напълно запечатан върху блистера.
 - След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете запечатания блистер (съдържащ флаконите с прах и разтворител, предварително сглобени със системата за разтваряне) и го оставете да достигне стайна температура (между 15°C и 25°C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отворете опаковката на ADVATE, като отстраните капака. Извадете системата BAXJECT III от блистера.
 4. Поставете ADVATE върху равна повърхност с флакона с разтворител нагоре (фиг. 1). На флакона с разтворител има синя черта. Не отстранявайте синята капачка, докато не бъдете инструктирани за това на по-късен етап.
 5. Като с една ръка придържате ADVATE в системата BAXJECT III, с другата натиснете силно надолу флакона с разтворител, докато системата не се прибере напълно и разтворителят не потече във флакона с ADVATE (фиг. 2). Не наклоняйте системата, докато прехвърлянето не приключи.
 6. Уверете се, че прехвърлянето на разтворителя е приключило. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на веществото. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

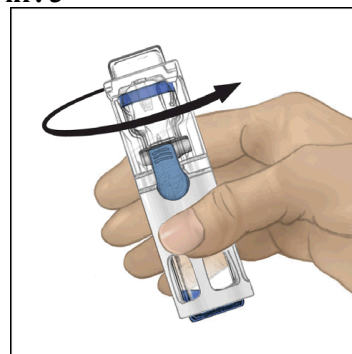
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Указания за инжектиране

Изисква се спазване на асептична техника по време на приложението.

За прилагане е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.

Внимание:

- Не се опитвайте да си поставяте инжекция, ако не сте били специално обучени от Вашия лекар или медицинска сестра.
 - Преди прилагане, проверете приготвения разтвор за видими частици или промяна на цвета (разтворът трябва да е бистър, безцветен и в него да няма неразтворени частици). Не използвайте ADVATE, ако разтворът не е напълно бистър или не е напълно разтворен.
1. Отстранете синята капачка от системата BAXJECT III. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към системата BAXJECT III.
 2. Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото.
 3. Отделете спринцовката.
 4. Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента,

ненадвишаваща 10 ml в минута. (вижте точка 4. "ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ").

5. Неизползваният разтвор и отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Посочената по-долу информация е предназначена само за здравни специалисти:

Лечение при необходимост

В следните случаи на хеморагични епизоди, през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента.
По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом.	30 – 60	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и острите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи.	60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъб.	30 – 60	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента.
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пред- и постоперативно)	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).

Листовка: информация за потребителя

ADVATE 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

октоког алфа (човешки рекомбинантен коагулационен фактор VIII)
(octocog alfa (recombinant human coagulation factor VIII))

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ADVATE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ADVATE
3. Как да използвате ADVATE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ADVATE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ADVATE и за какво се използва

ADVATE съдържа активното вещество октоког алфа, човешки коагулационен фактор VIII, получен чрез рекомбинантна ДНК технология. Фактор VIII е необходим в кръвта, за да се образуват съсиреци и да спира кръвенето. При пациенти с хемофилия А (вродена липса на фактор VIII) той липсва или функционира незадоволително.

ADVATE се използва за лечението и предотвратяването на кръвене при пациенти от всички възрастови групи с хемофилия А (вродено кръвно заболяване, причинено от липса на фактор VIII).

ADVATE е приготвен без прибавяне на каквито и да са белтъци от човешки или животински произход през целия процес на производство.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ADVATE

Не използвайте ADVATE

- ако сте алергични към октоког алфа или към някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към белтъци от мишки или хамстери.

Ако не сте сигурни в това, попитайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да използвате ADVATE. Трябва да информирате Вашия лекар, ако преди това сте били лекувани с лекарствени продукти, съдържащи фактор VIII, особено ако сте развили инхибитори, тъй като има опасност това да се случи отново. Инхибиторите на фактор VIII са антитела, които блокират действието му, с което намаляват способността на

ADVATE да предотвратява или контролира кръвоизлива. Развитието на инхибитори е известно усложнение в лечението на хемофилия А. Ако кръвоизливът не може да бъде овладян с ADVATE, незабавно информирайте Вашия лекар.

Макар и рядко, съществува риск да получите анафилактична реакция (тежка, внезапна алергична реакция) към ADVATE. Трябва да знаете кои са ранните признаци на алергичните реакции, като например обрив, копривна треска, надигнат обрив, сърбеж по цялото тяло, подуване на устните и езика, затруднено дишане, хрипове, стягане в гърдите, общо неразположение, замайване. Тези симптоми може да представляват ранен симптом на анафилактичния шок, чиито прояви освен това включват и силно замайване, загуба на съзнание, и изключително затруднено дишане.

Ако подобни симптоми се появят, незабавно прекратете инжекцията и се свържете с Вашия лекар. Тежките симптоми, включващи затруднено дишане и припадък (или прималвяване), изискват веднага спешно лечение.

Пациенти, развиващи инхибитори на фактор VIII

Образуването на инхибитори (антитела) е известно усложнение, което може да възникне по време на лечението с всички лекарства, съдържащи фактор VIII. Тези инхибитори, особено във високи нива, спират правилното действие на лечението и Вие или Вашето дете ще бъдете проследявани внимателно за развитие на тези инхибитори. Ако кръвенето при Вас или това при Вашето дете не се контролира с ADVATE, незабавно информирайте Вашия лекар.

Деца и юноши

Изброените предупреждения и предпазни мерки са валидни както за възрастни, така и за деца (на възраст от 0 до 18 години).

Други лекарства и ADVATE

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате всякакви други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността Ви за шофиране и работа с машини.

ADVATE съдържа натрий

Това лекарство съдържа 10 mg натрий (основна съставка на готварската сол) на флакон. Това е еквивалентно на 0,5% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий с храна за възрастен.

Неправилно приложение на ADVATE

Трябва да се избягва неправилно приложение (инжектиране в артерия или извън вената), тъй като може да се проявят леки, краткотрайни реакции на мястото на инжектиране, като посиняване и почервяване.

3. Как да използвате ADVATE

Лечението с ADVATE ще бъде започнато от лекар, който има опит в лечението и грижите за пациенти с хемофилия А.

Вашият лекар ще определи необходимата Ви доза ADVATE (в международни единици или IU) в зависимост от Вашето състояние и от телесното Ви тегло и в зависимост от това, дали се използва за профилактика или лечение на кръвоизлив. Честотата на прилагане ще зависи от

това, доколко ефективен е за Вас ADVATE. Обикновено заместителната терапия с ADVATE се провежда през целия живот на пациента.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Профилактика на кръвоизливи

Обичайната доза октоког алфа е 20 до 40 IU на kg телесно тегло, прилагани през интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, обаче, особено при по-млади пациенти, може да са необходими по-къси интервали на приложение, или по-високи дози.

Лечение на кръвоизливи

Необходимата доза октоког алфа се изчислява в зависимост от телесното Ви тегло и нивата на фактор VIII, които трябва да се достигнат. Желаните нива на фактор VIII зависят от тежестта и мястото на кръвоизлива.

Доза (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (% от нормалното) x 0,5.

Ако ви се струва, че ефектът на ADVATE не е достатъчен, трябва да разговаряте с Вашия лекар.

Вашият лекар ще извърши съответните лабораторни изследвания, за да се увери, че имате необходимите нива на фактор VIII. Това е особено важно, ако ви предстои голяма операция.

Употреба при деца и юноши (на възраст от 0 до 18 години)

За лечението на кървене, дозирането при деца не се различава от това при възрастни, За предотвратяване на кървене при деца на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU на килограм телесно тегло 3 до 4 пъти седмично. Приложението на ADVATE при деца (интравенозно) не се различава от приложението при възрастни. За да могат да се извършват чести инфузии на продукти на фактор VIII, може да се наложи поставяне на изделие за централен венозен достъп (CVAD).

Поради намаляването на инжекционния обем на ADVATE, разтворен в 2 ml, времето за реакция при реакции на свръхчувствителност по време на инжектирането е още по-кратко. Затова се препоръчва повишено внимание по време на инжектирането на ADVATE, разтворен в 2 ml, особено при деца.

Как се прилага ADVATE

ADVATE се прилага обикновено чрез инжекция във вена (интравенозно) от Вашия лекар или медицинска сестра. Вие или някой друг може да приложите ADVATE като инжекция, но само след проведено подходящо обучение. Подробна инструкция, как сам да си приложите ADVATE, е дадена в края на тази листовка.

Ако сте използвали повече от необходимата доза ADVATE

Винаги използвайте ADVATE точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, се консултирайте с него. В случай че сте си приложили повече ADVATE, отколкото са Ви препоръчали, моля възможно най-бързо да се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате ADVATE

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Пристъпете към следващата инжекция по Вашата схема и продължете редовното прилагане през равни интервали, както ви е предписал Вашият лекар.

Ако сте спрели употребата на ADVATE

Не спирайте прилагането на ADVATE без да сте се консултирали с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако се появят **тежки, неочаквани алергични реакции** (анафилактични), **незабавно трябва да се прекрати** инжекцията. **Незабавно трябва да потърсите Вашия лекар**, ако забележите проява на някой от следните ранни симптоми на алергични реакции:

- обрив, копривна треска, надигнат обрив, сърбеж по цялото тяло,
- подуване на устните и езика,
- затруднено дишане, хрипове, стягане в гърдите,
- общо неразположение,
- замайване и загуба на съзнание.

Тежките симптоми, включващи затруднено дишане и припадък (или примаяване), изискват веднага спешно лечение.

При деца, които преди това не са били лекувани с лекарства, съдържащи фактор VIII, може да се образуват инхибиторни антитела (вижте точка 2) много често (повече от 1 на 10 лица); но при пациентите, които са получавали предишно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение), рискът е нечест (по-малко от 1 на 100 лица). Ако това се случи, Вашите лекарства или тези на Вашето дете може да спрат да действат както трябва и Вие или Вашето дете може да получите продължително кървене. Ако това се случи, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 лица)

Инхибитори на фактор VIII (за деца, които преди това не са били лекувани с лекарства с фактор VIII)

Чести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 10 лица)

Главоболие и повишена телесна температура

Нечести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 100 лица)

Инхибитори на фактор VIII (за пациенти, които са получили предишно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение)), замайване, грипоподобно състояние, примаяване, ненормална сърдечна дейност, червени сърбящи обриви върху кожата, гръден дискомфорт, натъртване на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, сърбеж, усилено потене, странен вкус в устата, горещи вълни, мигрена, нарушение на паметта, втрисане, диария, гадене, повръщане, задух, възпаление на гърлото, инфекция на лимфните съдове, побледняване на кожата, очно възпаление, обриви, прекомерно потене, подуване на ходилата и краката, намаляване на количеството на червените кръвни клетки, увеличение на вид бели кръвни клетки (моноцити) и болка в горната част на корема или долната част на гръдния кош.

Нежелани лекарствени реакции, свързани с хирургични операции

инфекция, свързана с катетъра, намален брой червени кръвни клетки, подуване на крайниците и ставите, продължително кървене след отстраняване на дренажа, намалени нива на фактор VIII и следоперативен хематом.

Свързани с изделията за централен венозен достъп (CVAD)

свързано с катетъра възпаление, възпаление на целия организъм и кръвен съсирек на мястото на катетъра.

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

възможност от животозастрашаващи реакции (анафилаксия) и други алергични реакции (свръхчувствителност), общи нарушения (умора, отпадналост).

Допълнителни нежелани реакции при деца

Не се установяват възрастово специфични различия при нежеланите реакции в клиничните проучвания освен развитието на инхибитори при не лекувани преди това педиатрични пациенти (PUPs) и свързани с катетъра усложнения.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, може да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ADVATE

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона след Годен до:. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

В срока на годност флаконът с прах за инжекционен разтвор може да се съхранява при стайна температура (под 25 °C) еднократно за срок до 6 месеца. В този случай срокът на годност е до края на 6-месечния период или до отбелязаната дата върху флакона на продукта, в зависимост от това коя от датите е по-ранна. Моля да запишете крайната дата на 6 месечното съхранение при стайна температура върху кутията с продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник за съхранение, след като е съхраняван при стайна температура.

Съхранявайте флакона в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Този продукт е само за еднократна употреба. Изхвърлете останалия неизползван разтвор в съответствие с местните изисквания.

Използвайте продукта веднага, щом се разтвори прахообразното вещество.

След разтваряне, не съхранявайте готовия разтвор в хладилник.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ADVATE

- Активното вещество е октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII, получен по рекомбинантна ДНК технология). Всеки флакон с инжекционен разтвор съдържа номинално 250, 500, 1000 или 1500 IU октоког алфа.
- Другите съставки са манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80 и глутатион (редуциран).

Флакон с разтворител: 2 ml вода за инжекции

Как изглежда ADVATE и какво съдържа опаковката

ADVATE е бял до почти бял ронлив прах.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

Всяка опаковка съдържа освен това и приспособление за разтваряне (BAXJECT II).

Притежател на разрешението за употреба:

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

A-1221 Vienna

Австрия

тел. +800 66838470

имейл: medinfoEMEA@takeda.com

Производители:

Baxalta Belgium Manufacturing SA

Boulevard René Branquart 80

B-7860 Lessines

Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV

Tel/Tél: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД

Тел.: +359 2 958 27 36

medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV

Tel/Tél: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: + 420 234 722 722

medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel: +36 1 270 7030

medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 10 10

medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd

Tel: +356 21419070

safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: +49 (0)800 825 3325

medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.

Tel: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMA@takeda.com

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

Указания за приготвяне и приложение

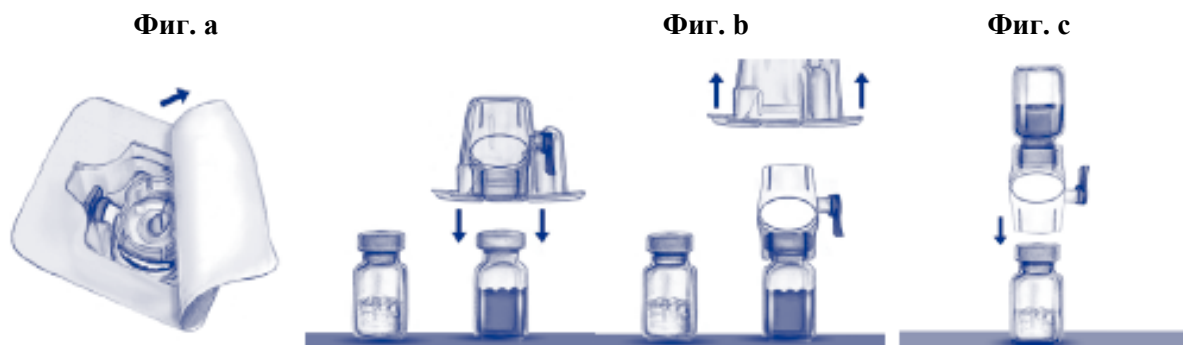
Изисква се спазване на асептична техника по време на приготвянето и на приложението на разтвора.

За приготвяне на разтвора използвайте само водата за инжекции и приспособлението за разтваряне, които са приложени във всяка опаковка ADVATE. ADVATE не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

Строго се препоръчва при всяко приложение на ADVATE да се записват името и партидният номер на продукта.

Указания за приготвяне на разтвора

- Да не се използва след датата, означена върху етикета на флакона и върху картонената кутия.
 - Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти, както е показано на символа: .
 - След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете двата флакона с ADVATE прах и разтворител и ги оставете да достигнат стайна температура (между 15 °C и 25 °C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отстранете капачките на флаконите с праха за инжекционен разтвор и с разтворителя.
 4. Почистете запушалките с тампони, напоени със спирт. Поставете флаконите върху гладка чиста повърхност.
 5. Отворете опаковката на приспособлението BaxJect II, като отстраните хартиената ѝ стена, без да докосвате вътрешността (Фиг. а). Не изваждайте приспособлението от опаковката му. Да не се използва, ако приспособлението BAXJECT II, или неговата стерилна бариерна система, или опаковката му са повредени или показват някакви признаци за наличие на дефекти.
 6. Обърнете опаковката обратно (с изпъкналата част нагоре) и вкарайте прозрачния пластмасов шип през запушалката във флакона с разтворителя. Хванете опаковката за краищата ѝ и я издърпайте от приспособлението BaxJect II (Фиг. b). Не отстранявайте синята капачка от приспособлението BAXJECT II.
 7. За разтваряне трябва да се използват само приложените в опаковката стерилна вода за инжекции и приспособление за разтваряне. След като сте прикрепили приспособлението BaxJect II към флакона с разтворителя, обърнете системата така, че флаконът с разтворителя да застане върху приспособлението BaxJect II. Вкарайте белия пластмасов шип през запушалката във флакона с прах ADVATE. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с прах ADVATE (Фиг. c).
 8. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на вещество. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по-малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.



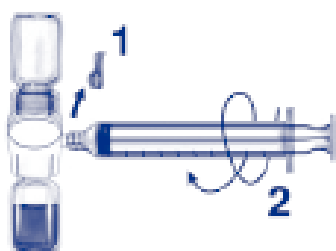
Указания за инжектиране

За прилагане е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.

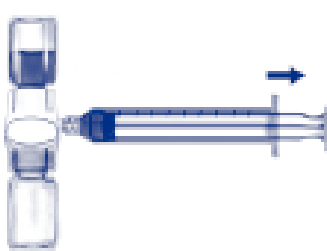
Внимание:

- Не се опитвайте да си поставите инжекция, ако не сте били специално обучени от Вашия лекар или медицинска сестра.
 - Преди прилагане, проверете приготвения разтвор за видими частици или промяна на цвета (разтворът трябва да е бистър, безцветен и в него да няма неразтворени частици). Не използвайте ADVATE, ако разтворът не е напълно бистър или не е напълно разтворен.
1. Отстранете синята капачка от приспособлението BAXJECT II. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към приспособлението BAXJECT II (Фиг. d).
 2. Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото (Фиг. e).
 3. Отделете спринцовката.
 4. Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента, ненадвишаваща 10 ml в минута. (вижте точка 4. "ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ").
 5. Неизползваният разтвор и отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Фиг. d



Фиг. e



Посочената по-долу информация е предназначена само за здравни специалисти:

Лечение при необходимост

В следните случаи на хеморагични епизоди, през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента.
По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом.	30 – 60	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и острите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи.	60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъб.	30 – 60	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента.
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пред- и постоперативно)	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).

Листовка: информация за потребителя

ADVATE 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADVATE 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

октоког алфа (човешки рекомбинантен коагулационен фактор VIII)
(octocog alfa (recombinant human coagulation factor VIII))

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ADVATE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ADVATE
3. Как да използвате ADVATE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ADVATE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ADVATE и за какво се използва

ADVATE съдържа активното вещество октоког алфа, човешки коагулационен фактор VIII, получен чрез рекомбинантна ДНК технология. Фактор VIII е необходим в кръвта, за да се образуват съсиреци и да спира кървенето. При пациенти с хемофилия А (вродена липса на фактор VIII) той липсва или функционира незадоволително.

ADVATE се използва за лечението и предотвратяването на кървене при пациенти от всички възрастови групи с хемофилия А (вродено кръвно заболяване, причинено от липса на фактор VIII).

ADVATE е приготвен без прибавяне на каквито и да са белтъци от човешки или животински произход през целия процес на производство.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ADVATE

Не използвайте ADVATE

- ако сте алергични към октоког алфа или към някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към белтъци от мишки или хамстери.

Ако не сте сигурни в това, попитайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да използвате ADVATE. Трябва да информирате Вашия лекар, ако преди това сте били лекувани с лекарствени продукти, съдържащи фактор VIII, особено ако сте развили инхибитори, тъй като има опасност това да се случи отново. Инхибиторите на фактор VIII са антитела, които блокират действието му, с което намаляват способността на ADVATE да предотвратява или контролира кръвоизлива. Развитието на инхибитори е известно усложнение в лечението на хемофилия А. Ако кръвоизливът не може да бъде овладян с ADVATE, незабавно информирайте Вашия лекар.

Макар и рядко, съществува риск да получите анафилактична реакция (тежка, внезапна алергична реакция) към ADVATE. Трябва да знаете кои са ранните признаци на алергичните реакции, като например обрив, копривна треска, надигнат обрив, сърбеж по цялото тяло, подуване на устните и езика, затруднено дишане, хрипове, стягане в гърдите, общо неразположение, замайване. Тези симптоми може да представляват ранен симптом на анафилактичния шок, чиито прояви освен това включват и силно замайване, загуба на съзнание, и изключително затруднено дишане.

Ако подобни симптоми се появят, незабавно прекратете инжекцията и се свържете с Вашия лекар. Тежките симптоми, включващи затруднено дишане и припадък (или примаяване), изискват веднага спешно лечение.

Пациенти, развиващи инхибитори на фактор VIII

Образуването на инхибитори (антитела) е известно усложнение, което може да възникне по време на лечението с всички лекарства, съдържащи фактор VIII. Тези инхибитори, особено във високи нива, спират правилното действие на лечението и Вие или Вашето дете ще бъдете проследявани внимателно за развитие на тези инхибитори. Ако кръвенето при Вас или това при Вашето дете не се контролира с ADVATE, незабавно информирайте Вашия лекар.

Деца и юноши

Изброените предупреждения и предпазни мерки са валидни както за възрастни, така и за деца (на възраст от 0 до 18 години).

Други лекарства и ADVATE

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате всякакви други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

ADVATE не повлиява способността Ви за шофиране и работа с машини.

ADVATE съдържа натрий

Това лекарство съдържа 10 mg натрий (основна съставка на готварската сол) на флакон. Това е еквивалентно на 0,5% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий с храна за възрастен.

Неправилно приложение на ADVATE

Трябва да се избягва неправилно приложение (инжектиране в артерия или извън вената), тъй като може да се проявят леки, краткотрайни реакции на мястото на инжектиране, като посиняване и почервяване.

3. Как да използвате ADVATE

Лечението с ADVATE ще бъде започнато от лекар, който има опит в лечението и грижите за пациенти с хемофилия А.

Вашият лекар ще определи необходимата Ви доза ADVATE (в международни единици или IU) в зависимост от Вашето състояние и от телесното Ви тегло и в зависимост от това, дали се използва за профилактика или лечение на кръвоизлив. Честотата на прилагане ще зависи от това, доколко ефективен е за Вас ADVATE. Обикновено заместителната терапия с ADVATE се провежда през целия живот на пациента.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Профилактика на кръвоизливи

Обичайната доза октоког алфа е 20 до 40 IU на kg телесно тегло, прилагани през интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, обаче, особено при по-млади пациенти, може да са необходими по-къси интервали на приложение, или по-високи дози.

Лечение на кръвоизливи

Необходимата доза октоког алфа се изчислява в зависимост от телесното Ви тегло и нивата на фактор VIII, които трябва да се достигнат. Желаните нива на фактор VIII зависят от тежестта и мястото на кръвоизлива.

Доза (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (% от нормалното) x 0,5.

Ако ви се струва, че ефектът на ADVATE не е достатъчен, трябва да разговаряте с Вашия лекар.

Вашият лекар ще извърши съответните лабораторни изследвания, за да се увери, че имате необходимите нива на фактор VIII. Това е особено важно, ако ви предстои голяма операция.

Употреба при деца и юноши (на възраст от 0 до 18 години)

За лечението на кръвене, дозирането при деца не се различава от това при възрастни, За предотвратяване на кръвене при деца на възраст под 6 години се препоръчват дози от 20 до 50 IU на килограм телесно тегло 3 до 4 пъти седмично. Приложението на ADVATE при деца (интравенозно) не се различава от приложението при възрастни. За да могат да се извършват чести инфузии на продукти на фактор VIII, може да се наложи поставяне на изделие за централен венозен достъп (CVAD).

Поради намаляването на инжекционния обем на ADVATE, разтворен в 2 ml, времето за реакция при реакции на свръхчувствителност по време на инжектирането е още по-кратко. Затова се препоръчва повишено внимание по време на инжектирането на ADVATE, разтворен в 2 ml, особено при деца.

Как се прилага ADVATE

ADVATE се прилага обикновено чрез инжекция във вена (интравенозно) от Вашия лекар или медицинска сестра. Вие или някой друг може да приложите ADVATE като инжекция, но само след проведено подходящо обучение. Подробна инструкция, как сам да си приложите ADVATE, е дадена в края на тази листовка.

Ако сте използвали повече от необходимата доза ADVATE

Винаги използвайте ADVATE точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, се консултирайте с него. В случай че сте си приложили повече ADVATE, отколкото са Ви препоръчали, моля възможно най-бързо да се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате ADVATE

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Пристъпете към следващата инжекция по Вашата схема и продължете редовното прилагане през равни интервали, както ви е предписал Вашият лекар.

Ако сте спрели употребата на ADVATE

Не спирайте прилагането на ADVATE без да сте се консултирали с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако се появят **тежки, неочаквани алергични реакции** (анафилактични), **незабавно трябва да се прекрати** инжекцията. **Незабавно трябва да потърсите Вашия лекар**, ако забележите проява на някой от следните ранни симптоми на алергични реакции:

- обрив, копривна треска, надигнат обрив, сърбеж по цялото тяло,
- подуване на устните и езика,
- затруднено дишане, хрипове, стягане в гърдите,
- общо неразположение,
- замайване и загуба на съзнание.

Тежките симптоми, включващи затруднено дишане и припадък (или примаявяване), изискват веднага спешно лечение.

При деца, които преди това не са били лекувани с лекарства, съдържащи фактор VIII, може да се образуват инхибиторни антитела (вижте точка 2) много често (повече от 1 на 10 лица); но при пациентите, които са получавали предишно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение), рискът е нечест (по-малко от 1 на 100 лица). Ако това се случи, Вашите лекарства или тези на Вашето дете може да спрат да действат както трябва и Вие или Вашето дете може да получите продължително кървене. Ако това се случи, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 лица)

Инхибитори на фактор VIII (за деца, които преди това не са били лекувани с лекарства с фактор VIII)

Чести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 10 лица)

Главоболие и повишена телесна температура

Нечести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 100 лица)

Инхибитори на фактор VIII (за пациенти, които са получили предишно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение)), замайване, грипоподобно състояние, примаявяване, ненормална сърдечна дейност, червени сърбящи обриви върху кожата, гръден дискомфорт, натъртване на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, сърбеж, усилено потене, странен вкус в устата, горещи вълни, мигрена, нарушение на паметта, втрисане, диария, гадене, повръщане, задух, възпаление на гърлото, инфекция на лимфните съдове, побледняване на кожата, очно възпаление, обриви, прекомерно потене, подуване на ходилата и краката, намаляване на количеството на червените кръвни клетки, увеличение на вид бели кръвни клетки (моноцити) и болка в горната част на корема или долната част на гръдния кош.

Нежелани лекарствени реакции, свързани с хирургични операции

инфекция, свързана с катетъра, намален брой червени кръвни клетки, подуване на крайниците и ставите, продължително кървене след отстраняване на дренажа, намалени нива на фактор VIII и следоперативен хематом.

Свързани с изделията за централен венозен достъп (CVAD)

свързано с катетъра възпаление, възпаление на целия организъм и кръвен съсирек на мястото на катетъра.

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

възможност от животозастрашаващи реакции (анафилаксия) и други алергични реакции (свръхчувствителност), общи нарушения (умора, отпадналост).

Допълнителни нежелани реакции при деца

Не се установяват възрастово специфични различия при нежеланите реакции в клиничните проучвания освен развитието на инхибитори при не лекувани преди това педиатрични пациенти (PUPs) и свързани с катетъра усложнения.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, може да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ADVATE

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона след Годен до:. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

В срока на годност блистерът с продукта може да се съхранява при стайна температура (под 25 °C) еднократно за срок до 6 месеца. В този случай срокът на годност е до края на 6-месечния период или до отбелязаната дата върху блистера, в зависимост от това коя от датите е по-ранна. Моля да запишете крайната дата на 6 месечното съхранение при стайна температура върху кутията с продукта. Продуктът не трябва да се прибира обратно в хладилник за съхранение, след като е съхраняван при стайна температура.

Съхранявайте блистера с продукта в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Този продукт е само за еднократна употреба. Изхвърлете останалия неизползван разтвор в съответствие с местните изисквания.

Използвайте продукта веднага, щом се разтвори прахообразното вещество.

След разтваряне, не съхранявайте готовия разтвор в хладилник.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ADVATE

- Активното вещество е октоког алфа (рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIII, получен по рекомбинантна ДНК технология). Всеки флакон с инжекционен разтвор съдържа номинално 250, 500, 1000 или 1500 IU октоког алфа.
- Другите съставки са манитол, натриев хлорид, хистидин, трехалоза, калциев хлорид, трометамол, полисорбат 80 и глутатион (редуциран).

Флакон с разтворител: 2 ml вода за инжекции

Как изглежда ADVATE и какво съдържа опаковката

ADVATE е бял до почти бял ронлив прах.

След разтваряне, разтворът е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

Притежател на разрешението за употреба:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Австрия
тел. +800 66838470
имейл: medinfoEMEA@takeda.com

Производители:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

Указания за приготвяне и приложение

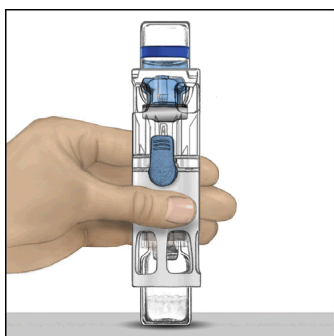
ADVATE не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

Строго се препоръчва при всяко приложение на ADVATE да се записват името и партидният номер на продукта.

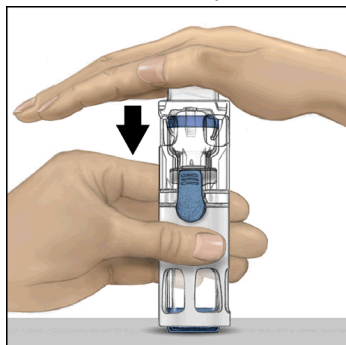
Указания за приготвяне на разтвора

- Да не се използва след датата, означена върху етикета на флакона и върху картонената кутия.
 - Да не се използва, ако капакът не е напълно запечатан върху блистера.
 - След разтваряне готовият разтвор да не се съхранява в хладилник.
1. Ако продуктът все още се съхранява в хладилник, извадете запечатания блистер (съдържащ флаконите с прах и разтворител, предварително сглобени със системата за разтваряне) и го оставете да достигне стайна температура (между 15°C и 25°C).
 2. Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.
 3. Отворете опаковката на ADVATE, като отстраните капака. Извадете системата BAXJECT III от блистера.
 4. Поставете ADVATE върху равна повърхност с флакона с разтворител нагоре (фиг. 1). На флакона с разтворител има синя черта. Не отстранявайте синята капачка, докато не бъдете инструктирани за това на по-късен етап.
 5. Като с една ръка придържате ADVATE в системата BAXJECT III, с другата натиснете силно надолу флакона с разтворител, докато системата не се прибере напълно и разтворителят не потече във флакона с ADVATE (фиг. 2). Не накланяйте системата, докато прехвърлянето не приключи.
 6. Уверете се, че прехвърлянето на разтворителя е приключило. Леко въртете флакона между дланите си до пълно разтваряне на веществото. Уверете се, че прахът ADVATE е напълно разтворен, тъй като в противен случай не цялото количество разтвор ще премине през филтъра на приспособлението. Продуктът се разтваря бързо (обикновено за по малко от 1 минута). След разтваряне разтворът трябва да е бистър, безцветен, без съдържание на видими частици.

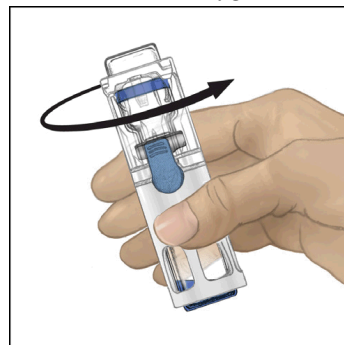
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Указания за инжектиране

Изисква се спазване на асептична техника по време на приложението.

За прилагане е необходимо да се ползва спринцовка с луер-лок накрайник.

Внимание:

- Не се опитвайте да си поставяте инжекция, ако не сте били специално обучени от Вашия лекар или медицинска сестра.
- Преди прилагане, проверете приготвения разтвор за видими частици или промяна на цвета (разтворът трябва да е бистър, безцветен и в него да няма неразтворени частици). Не използвайте ADVATE, ако разтворът не е напълно бистър или не е напълно разтворен.

1. Отстранете синята капачка от системата ВАХЈЕСТ III. **Не засмуквайте въздух в спринцовката.** Свържете спринцовката към системата ВАХЈЕСТ III.
 2. Обърнете обратно системата (флаконът с получения разтвор да бъде отгоре). Изтеглете разтвора в спринцовката, като бавно издърпате буталото.
 3. Отделете спринцовката.
 4. Свържете иглата тип бъртерфлай със спринцовката. Приложете интравенозно. Разтворът трябва да се прилага бавно, със скорост, определяща се от комфорта на пациента, ненадвишаваща 10 ml в минута. (вижте точка 4. "ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ").
 5. Неизползваният разтвор и отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.
-

Посочената по-долу информация е предназначена само за здравни специалисти:

Лечение при необходимост

В следните случаи на хеморагични епизоди, през съответния период активността на фактор VIII не бива да спада под посоченото ниво на плазмена активност (като % от нормата, или като IU/dl). Следната таблица може да се ползва за насоки в дозирането по време на хеморагични епизоди и хирургични операции.

Дозата и честотата на въвеждане трябва да са съобразени с клинично проявения ефект при всеки отделен пациент. При определени обстоятелства (напр. наличие на инхибитор в нисък титър) може да са необходими по-високи от изчислените по формулата дози.

Степен на кръвоизлива / вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (в %, или IU/dl)	Интервал на дозиране (в часове) / продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранен стадий на хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвотечение в устната кухина	20 – 40	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до овладяване на хеморагичния епизод, съдейки по болката, или до излекуване на пациента.
По-масивна хемартроза, мускулен кръвоизлив, или хематом.	30 – 60	Повтаряйте инжекциите на всеки 12 – 24 часа (на 8 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от 3 – 4 дни, или повече, до овладяване на болката и острите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи.	60 – 100	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 12 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до овладяване на състоянието.
Хирургична операция		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъб.	30 – 60	На всеки 24 часа (на 12 до 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) за срок от минимум 1 ден, до излекуване на пациента.
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пред- и постоперативно)	Повтаряйте инжекциите на всеки 8 – 24 часа (на 6 – 24 часа при пациенти до 6 годишна възраст) до задоволително ниво на зарастване на раната, и след това продължете лечението още минимум 7 дни, за да поддържате активността на фактор VIII в стойности между 30% и 60% (IU/dl).