

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADVATE 250 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 1.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 1.500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 2.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 3.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ADVATE 250 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 250 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 50 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution med 5 ml solvens.

ADVATE 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 100 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution med 5 ml solvens.

ADVATE 1.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1 000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 200 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution med 5 ml solvens.

ADVATE 1.500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1 500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 300 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution med 5 ml solvens.

ADVATE 2.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 2 000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 400 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution med 5 ml solvens.

ADVATE 3.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 3 000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 600 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution med 5 ml solvens.

Potensen (internationale enheder) er bestemt ud fra Den Europæiske Farmakopes kromogene analyse. ADVATES specifikke aktivitet er ca. 4.520-11.300 IE/mg protein. Octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) er rensat protein, der har 2.332 aminosyrer. Det er fremstillet med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og uden tilsætning af (eksogent) humant eller animalsk udvundet protein i cellekulturprocessen, oprensningen eller den færdige formulering.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,45 mmol natrium (10 mg) og 0,5 mg polysorbat 80 per hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Hvidt til off-white sprødt pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). ADVATE er indiceret til alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofil og med genoplivningsudstyr umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af anafylaksi.

Behandlingsovervågning

Under behandlingsforløbet tilrådes passende bestemmelse af faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal administreres, og hyppigheden af gentagne infusioner. De enkelte patienter kan reagere forskelligt på faktor VIII, med forskellige halveringstider og forskellig bedring. Dosis baseret på legemsvægt kan nødvendiggøre justering hos patienter, der er undervægtige eller overvægtige. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med koagulationsanalyse (faktor VIII-aktivitet i plasma) ufravigelig.

Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af administrerede enheder af faktor VIII er udtrykt i internationale enheder (IE), som er relateret til den gældende WHO-koncentratstandard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller fortrinsvis i internationale enheder (i forhold til en international standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i én ml normal human plasma.

Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønskede faktor VIII-stigning (%) x 0,5

Mængden, der skal administreres, og administrationshyppigheden bør altid justeres i forhold til den kliniske virkning i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. ved tilstedeværelse af en lavtiter-inhibitor) kan der være behov for større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema (skema 1) kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Skema 1. Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
Blødning Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er overstået, eller opheling er opnået.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerter og akut nedsat funktion er overstået.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
Kirurgi <i>Mindre</i> Inklusive tandudtrækning.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år) i mindst 1 dag, indtil opheling er opnået.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

Der kan i nogle tilfælde, især hos yngre patienter, være behov for kortere doseringsintervaller eller højere doser.

Pædiatrisk population

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg, legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

Administration

Intravenøs anvendelse. Hvis andre personer end sundhedspersonalet giver produktet, er det nødvendigt med tilstrækkelig træning.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt 10 ml/min.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt allergisk reaktion over for muse- eller hamsterprotein.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er rapporteret med ADVATE. Produktet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis symptomer på overfølsomhed optræder, bør patienterne anbefales straks at afbryde behandling med produktet og tage kontakt til deres læge. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsen, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock bør standardbehandling af shock iværksættes.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering for faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 50 eksponeringsdage, men fortsætter med at være til stede resten af livet, omend risikoen er sjælden.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør

overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kardiovaskulære hændelser

For patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII øge den kardiovaskulære risiko.

Kateter-relaterede komplikationer

Hvis der kræves adgang via et centralt venekateter (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose ved kateterstedet, overvejes.

Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af WHO's anbefaling om et maksimalt dagligt indtag af 2 g natrium for voksne.

For at bevare en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet anbefales det stærkt, at produktets navn og batchnummer bliver registreret, hver gang ADVATE administreres til en patient.

Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret nogen interaktioner mellem human koagulationsfaktor VIII (rDNA)-produkter og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke udført reproduktionsforsøg i dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelsen af ADVATE under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes på tvingende indikation til gravide og ammende kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ADVATE påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Fra de kliniske studier med ADVATE, der omfattede 418 forsøgspersoner, som blev eksponeret for ADVATE mindst én gang, rapporteredes i alt 93 bivirkninger (ADR). De bivirkninger, som forekom med den højeste hyppighed, var udvikling af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer), hovedpine og feber

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden eller svien ved infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende vejrtrækning) sås sjældent og kan i nogle tilfælde progrediere til svær anafylaksi (herunder shock).

Udvikling af antistoffer mod muse- og/eller hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner kan ses.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADVATE (se pkt. 5.1). Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Skema over bivirkninger

Skema 2 viser hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontan rapportering og følger systemorganklasserne i henhold til MedDRA-databasen.

Frekvensen er evalueret efter følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$, almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Skema 2. Hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontane rapporter

MedDRA Standard Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed^a
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Ikke almindelig
	Laryngitis	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs) ^b Meget almindelig (PUPs) ^b
	Lymfangitis	Ikke almindelig
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion*	Ikke kendt
	Overfølsomhed ^{c*}	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Hukommelsesskade	Ikke almindelig
	Synkope	Ikke almindelig
	Tremor	Ikke almindelig
	Migræne	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Øjne	Øjenbetændelse	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
	Hedetur	Ikke almindelig
	Blegthed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Diarré	Ikke almindelig
	Smerte i øvre bughule	Ikke almindelig
	Kvalme	Ikke almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Hyperhidrosis	Ikke almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber	Almindelig
	Perifert ødem	Ikke almindelig
	Brystsmerte	Ikke almindelig
	Ubehag i brystet	Ikke almindelig

Skema 2. Hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontane rapporter

MedDRA Standard Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed ^a
	Kuldegysning	Ikke almindelig
	Unormal følelse	Ikke almindelig
	Hæmatom på venepunkturstedet	Ikke almindelig
	Træthed*	Ikke kendt
	Reaktion på injektionsstedet*	Ikke kendt
	Utilpashed*	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet monocytal	Ikke almindelig
	Nedsat koagulationsfaktor VIII-niveau ^d	Ikke almindelig
	Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
	Unormal laboratorieprøve	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer efter procedure	Ikke almindelig
	Blødning efter procedure	Ikke almindelig
	Reaktion på procedurestedet	Ikke almindelig

- Beregnet på basis af det totale antal patienter, der fik ADVATE (418) i kliniske forsøg, bortset fra bivirkninger, der er identificeret ved overvågning efter markedsføring, hvilke er markeret med *.
- Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.
- Bivirkning forklaret i afsnit herunder.
- Den uventede nedsættelse af koagulationsfaktor VIII-niveau forekom hos én patient under kontinuerlig infusion af ADVATE efter kirurgisk indgreb (dag 10-14 efter operation). Hæmostase blev opretholdt i hele denne periode, og både plasmafaktor VIII-niveau og clearance vendte tilbage til passende niveauer på dag 15 efter operationen. Faktor VIII-inhibitortest udført ved afslutning af den kontinuerlige infusion og ved afslutning af studiet var negative.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger, der er specifikke for restprodukter fra fremstillingsprocessen

Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod celleprotein stammende fra ovarier fra kinesiske hamstre (CHO), viste 3 en statistisk signifikant opadgående tendens i titere, og 4 viste vedvarende toppe eller kortvarige stigninger, og en patient havde begge dele, men ingen kliniske symptomer. Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod murin-IgG, viste 10 en statistisk signifikant opadgående tendens, 2 viste en vedvarende top eller kortvarig stigning, og en patient havde begge dele. Fire af disse patienter rapporterede om isolerede tilfælde af urticaria, pruritus, udslæt og let forhøjede eosinofil-tal blandt gentagne eksponeringer for studieproduktet.

Overfølsomhed

Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, har manifesteret sig som svimmelhed, paræstesi, udslæt, flushing, hævelser i ansigtet, urticaria og kløe.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være de samme som hos voksne.

Ud over udvikling af inhibitorer hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter og kateterrelaterede komplikationer blev der ikke bemærket nogle aldersspecifikke bivirkninger i de kliniske studier.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihæmoragisk, blodkoagulationsfaktor VIII.

ATC-kode: B02BD02.

Virkningsmekanisme

ADVATE indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), som er et glycoprotein, der er biologisk ækvivalent med det faktor VIII-glycoprotein, der findes i humant plasma. Octocog alfa er et glycoprotein bestående af 2.332 aminosyrer med en omtrentlig molekylvægt på 280 kD.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved infusion til en hæmofilipatient binder faktor VIII sig til endogen von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX og accelererer derved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden arvelig forstyrrelse af blodets koagulation, som skyldes nedsatte niveauer af faktor VIII:C og resulterer i voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af ulykke eller kirurgisk traume. Plasmaniveauerne af faktor VIII øges ved substitutionsbehandling, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af manglen på faktor VIII og en korrektion af blødningstendenserne.

Bemærk, at den annualiserede blødningsrate (ABR) ikke er sammenlignelig mellem forskellige faktorkoncentrater og mellem forskellige kliniske studier.

Klinisk virkning og sikkerhed

Data vedrørende induktion af immuntolerance (ITI) hos patienter med inhibitorer er blevet indsamlet. I et understudie af PUP-studie 060103 blev ITI-behandlinger dokumenteret hos 11 tidligere ubehandlede patienter. Retrospektiv journalgennemgang blev udført for 30 pædiatriske patienter på ITI (i studie 060703). En prospektiv ikke-interventionsregisterundersøgelse (PASS-INT-004) dokumenterede ITI hos 44 pædiatriske og voksne patienter, hvoraf 36 gennemførte ITI-behandlingen. Data viser, at der kan opnås immuntolerance.

I studie 060201 blev to behandlingsplaner med langtidsprofylakse hos 53 tidligere behandlede patienter sammenlignet: et individuelt tilpasset dosisregime, der var styret af farmakokinetikken (mellem 20-80 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt med intervaller på 72 ± 6 timer, $n = 23$) og et standard dosisregime (20-40 IE/kg hver 48 ± 6 timer, $n = 30$). Målet for det farmakokinetisk styrede dosisregime (i henhold til en specifik formel) var at holde dalniveauet for faktor VIII ≥ 1 % i intervallet på 72 timer mellem doserne. Data fra dette studie påviser, at de to regimer for profylaksedosis er sammenlignelige for så vidt angår nedsat blødningshyppighed.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADVATE i alle undergrupper af den pædiatriske population med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) ved "immuntoleranceinduktion hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), som har udviklet inhibitorer mod faktor VIII" og "behandling og forebyggelse af blødninger hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE blev udført med tidligere behandlede patienter med svær til middelsvær hæmofili A (baseline faktor VIII ≤ 2 %). Analyserne af plasmaprøverne blev udført i et centralt laboratorium med et-trins koagulationstest.

Det farmakokinetiske analysesæt i henhold til protokollen omfattede farmakokinetiske (PK) parametre fra i alt 195 patienter med svær hæmofili A (faktor VIII < 1 % ved *baseline*). Kategorierne i disse analyser med spædbørn (1 måned til < 2 år gamle), børn (2 til < 5 år gamle), større børn (5 til < 12 år gamle), unge (12 til < 18 år gamle) og voksne (18 år og ældre) blev anvendt til at opsummere de farmakokinetiske parametre, hvor alder var defineret som alderen på tidspunktet for PK-infusionen.

Tabel 3. Oversigt over farmakokinetiske parameter for ADVATE for hver aldersgruppe med svær hæmofili A (faktor VIII < 1 % ved baseline)

Parameter (middel $\pm$ standardafvigelse)	Spædbørn (n=5)	Børn (n=30)	Større børn (n=18)	Unge (n=33)	Voksne (n=109)
Total AUC (IE $\cdot$ t/dl)	1.362,1 $\pm$ 311,8	1.180,0 $\pm$ 432,7	1.506,6 $\pm$ 530,0	1.317,1 $\pm$ 438,6	1.538,5 $\pm$ 519,1
Korrigeret trinvis bedring ved C _{max} (IE/dl pr. IE/kg) ^a	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Halveringstid (t)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Maksimal plasmakonzentration efter infusion (IE/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Mean residence time (t)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1
Distributionsvolumen ved steady state (dl/kg)	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2
Clearance (ml/kg $\cdot$ t)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

^a Beregnet som (C_{max} - faktor VIII ved baseline) divideret med dosis i IE/kg, hvor C_{max} er den maksimale faktor VIII-konzentration efter infusion.

Pædiatrisk population

ADVATES sikkerhed og hæmostatiske virkning hos den pædiatriske population svarer til sikkerheden og virkningen hos voksne patienter. Korrigeret bedring samt terminalhalveringstid ($t_{1/2}$) var cirka 20 % lavere hos yngre børn (yngre end 6 år) end hos voksne, hvilket til dels skyldes den kendte, højere plasmamængde pr. kg. legemsvægt hos yngre patienter.

Der findes ikke farmakokinetiske data tilgængelige for ADVATE hos tidligere ubehandlede patienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data baseret på sikkerhedsstudier, akut toksicitet, toksicitet og genotoksicitet tyder ikke på nogen speciel risiko for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Mannitol (E421)
Natriumchlorid
Histidin
Trehalose
Calciumchlorid (E509)
Trometamol
Polysorbat 80 (E433)
Glutathion (reduceret)

Solvens

Sterilt vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

To år.

I løbet af holdbarhedstiden kan produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode på højst 6 måneder. Slutdatoen for 6-månedersperioden med opbevaring ved stuetemperatur skal noteres på produktets karton. Ved denne periodes afslutning skal produktet anvendes eller kasseres. Produktet må ikke sættes tilbage i køleskab.

Efter rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter rekonstitution. Imidlertid er der er påvist kemisk-fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsforhold efter rekonstitution af præparatet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Både hætteglasset med pulver og hætteglasset med 5 ml solvens er fremstillet af type I-glas og lukket med en chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop. Præparatet leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med 5 ml solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et BAXJECT III-system klar til brug i en forseglet blisterpakning (hætteglasset med pulver og hætteglasset, der indeholder 5 ml solvens, er på forhånd samlet med systemet til rekonstitution).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

ADVATE er til intravenøs indgivelse efter rekonstitution af præparatet.

Det rekonstituerede lægemiddel skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Opløsningen skal fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler. Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har bundfald.

- Til indgivelse kræves anvendelse af en luer-lock sprøjte.
- Skal anvendes inden 3 timer efter rekonstitution.
- Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Rekonstitution med BAXJECT II-udstyret

- Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen.
 - Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis dets sterile barriersystem eller dets emballage er beskadiget, eller hvis der er tegn på nedbrydning.
 - Anvend aseptisk teknik.
1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
 2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
 3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
 4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
 5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (fig. a). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
 6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (fig. b). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
 7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuummet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (fig. c).
 8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

fig. a

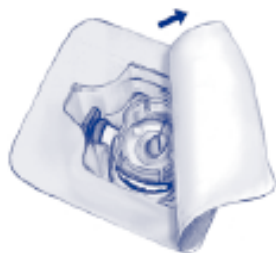


fig. b

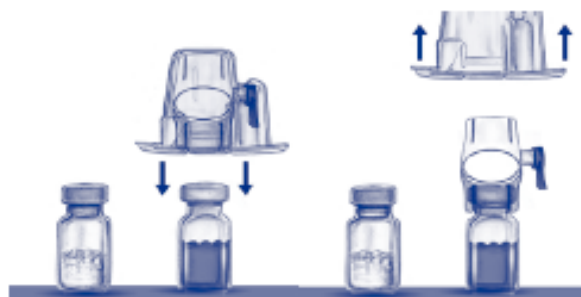


fig. c



Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

- Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
1. Hvis præparatet endnu opbevares i køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet. Lad det stå, indtil det har opnået rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
 2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
 3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.
 4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
 5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE-pulveret (fig. 2). Vend eller vip ikke systemet, før overførslen er helt afsluttet.
 6. Kontroller, at solvensen er fuldstændigt overført. Sving systemet forsigtigt, indtil alt pulver er opløst (fig. 3). Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændigt opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Pulveret opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

fig. 1

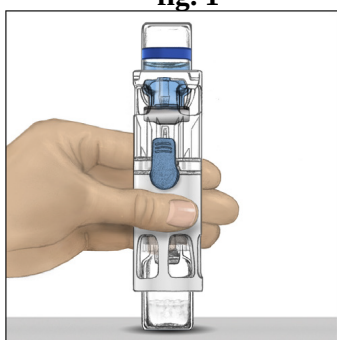


fig. 2

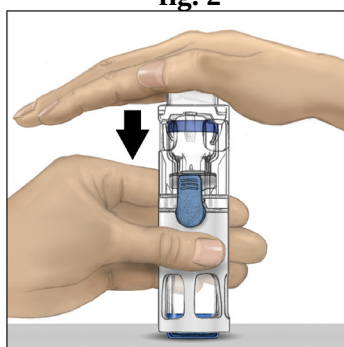
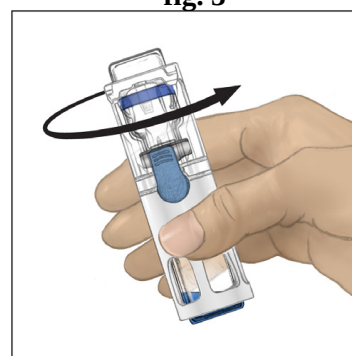


fig. 3



Indgivelse

Anvend aseptisk teknik

Parenterale medicinske, præparater bør inspiceres for partikler før indgivelse, når som helst opløsningen og beholderen tillader dette. Kun en klar og farveløs opløsning må anvendes.

1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II / BAXJECT III. **Træk ikke luft ind i sprøjten.** Tilslut sprøjten til BAXJECT II / BAXJECT III.

2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterfly-nål til sprøjten. Injiceres intravenøst. Opløsningen skal indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. Pulshastigheden bør måles før og under indgivelse af ADVATE. Skulle en signifikant forøgelse forekomme, vil reduktion af indgivelseshastighed eller midlertidig pause i injektionen normalt omgående få symptomerne til at forsvinde (se pkt. 4.4 og 4.8).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østrig
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/03/271/001
EU/1/03/271/002
EU/1/03/271/003
EU/1/03/271/004
EU/1/03/271/005
EU/1/03/271/006
EU/1/03/271/011
EU/1/03/271/012
EU/1/03/271/013
EU/1/03/271/014
EU/1/03/271/015
EU/1/03/271/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004
Dato for seneste genregistrering: 20. december 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADVATE 250 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 1.000 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 1.500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ADVATE 250 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 250 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 125 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution med 2 ml solvens.

ADVATE 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 250 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution med 2 ml solvens.

ADVATE 1.000 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1.000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution med 2 ml solvens.

ADVATE 1.500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1.500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 750 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution med 2 ml solvens.

Potensen (internationale enheder) er bestemt ud fra Den Europæiske Farmakopes kromogene analyse. ADVATES specifikke aktivitet er ca. 4.520-11.300 IE/mg protein. Octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) er rensat protein, der har 2.332 aminosyrer. Det er fremstillet med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og uden tilsætning af (eksogent) humant eller animalsk udvundet protein i cellekulturprocessen, oprensningen eller den færdige formulering.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,45 mmol natrium (10 mg) og 0,5 mg polysorbat 80 per hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Hvidt til off-white sprødt pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). ADVATE er indiceret til alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofil og med genoplivningsudstyr umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af anafylaksi.

Behandlingsovervågning

Under behandlingsforløbet tilrådes passende bestemmelse af faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal administreres, og hyppigheden af gentagne infusioner. De enkelte patienter kan reagere forskelligt på faktor VIII, med forskellige halveringstider og forskelligbedring. Dosis baseret på legemsvægt kan nødvendiggøre justering hos patienter, der er undervægtige eller overvægtige. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med koagulationsanalyse (faktor VIII-aktivitet i plasma) ufravigelig.

Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af administrerede enheder af faktor VIII er udtrykt i internationale enheder (IE), som er relateret til den gældende WHO-koncentratstandard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller fortrinsvis i internationale enheder (i forhold til en international standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i én ml normal human plasma.

Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønskede faktor VIII-stigning (%) x 0,5

Mængden, der skal administreres, og administrationshyppigheden bør altid justeres i forhold til den kliniske virkning i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. ved tilstedeværelse af en lavtiter-inhibitor) kan der være behov for større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema (skema 1) kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Skema 1. Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/ behandlingsvarighed (dage)
Blødning Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning. Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom. Livstruende blødninger.	20-40 30-60 60-100	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, overstået, eller opheling er opnået. Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerter og akut nedsat funktion er overstået. Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
Kirurgi <i>Mindre</i> Inklusive tandudtrækning. <i>Større</i>	30-60 80-100 (præ- og postoperativ)	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år) i mindst 1 dag, indtil opheling er opnået. Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage. Der kan i nogle tilfælde, især hos yngre patienter, være behov for kortere doseringsintervaller eller højere doser.

Pædiatrisk population

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

Administration

Intravenøs anvendelse. Hvis andre personer end sundhedspersonalet giver produktet, er det nødvendigt med tilstrækkelig træning.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt 10 ml/min.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt allergisk reaktion over for muse- eller hamsterprotein.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er rapporteret med ADVATE. Produktet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis symptomer på overfølsomhed optræder, bør patienterne anbefales straks at afbryde behandling med produktet og tage kontakt til deres læge. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsen, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock bør standardbehandling af shock iværksættes.

På grund af den mindskede injektionsvolumen for ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand til injektioner er der mindre tid til at reagere ved at stoppe injektionen i tilfælde af overfølsomhedsreaktioner. Det tilrådes derfor at udvise påpasselighed ved injektion af ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand til injektioner, især hos børn.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering for faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 50 eksponeringsdage, men fortsætter med at være til stede resten af livet, omend risikoen er sjælden.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Forkert indgivelse af ADVATE

Ved forkert (intraarteriel eller paravenøs) indgivelse af ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand kan der opstå milde, kortvarige reaktioner på injektionsstedet, f.eks. udslæt og erytem.

Kardiovaskulære hændelser

For patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII øge den kardiovaskulære risiko.

Kateter-relaterede komplikationer

Hvis der kræves adgang via et centralt venekateter (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose ved kateterstedet, overvejes.

Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af WHO's anbefaling om et maximalt dagligt indtag af 2 g natrium for voksne.

For at bevare en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet anbefales det stærkt, at produktets navn og batchnummer bliver registreret, hver gang ADVATE administreres til en patient.

Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret nogen interaktioner mellem human koagulationsfaktor VIII (rDNA)-produkter og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke udført reproduktionsforsøg i dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelsen af ADVATE under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes på tvingende indikation til gravide og ammende kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ADVATE påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Fra de kliniske studier med ADVATE, der omfattede 418 forsøgspersoner, som blev eksponeret for ADVATE mindst én gang, rapporteredes i alt 93 bivirkninger (ADR). De bivirkninger, som forekom med den højeste hyppighed, var udvikling af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer), hovedpine og feber.

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden eller svien ved infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende vejrtrækning) sås sjældent og kan i nogle tilfælde progrediere til svær anafylaksi (herunder shock).

Udvikling af antistoffer mod muse- og/eller hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner kan ses.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADVATE (se pkt. 5.1). Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Skema over bivirkninger

Skema 2 viser hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontan rapportering og følger systemorganklasserne i henhold til MedDRA-databasen.

Frekvensen er evalueret efter følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Skema 2. Hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontane rapporter

MedDRA Standard Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed ^a
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Ikke almindelig
	Laryngitis	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs) ^b Meget almindelig (PUPs) ^b
Immunsystemet	Lymfangitis	Ikke almindelig
	Anafylaktisk reaktion*	Ikke kendt
	Overfølsomhed ^{c*}	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Hukommelsesskade	Ikke almindelig
	Synkope	Ikke almindelig
	Tremor	Ikke almindelig
	Migræne	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Øjne	Øjenbetændelse	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
	Hedeture	Ikke almindelig
	Blegthed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Diarré	Ikke almindelig
	Smerte i øvre bughule	Ikke almindelig
	Kvalme	Ikke almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Hyperhidrosis	Ikke almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig

Skema 2. Hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontane rapporter

MedDRA Standard Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed ^a
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber	Almindelig
	Perifert ødem	Ikke almindelig
	Brystsmerte	Ikke almindelig
	Ubehag i brystet	Ikke almindelig
	Kuldegysning	Ikke almindelig
	Unormal følelse	Ikke almindelig
	Hæmatom på venepunkturstedet	Ikke almindelig
	Træthed*	Ikke kendt
	Reaktion på injektionsstedet*	Ikke kendt
	Utilpashed*	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet monocytaltal	Ikke almindelig
	Nedsat koagulationsfaktor VIII-niveau ^d	Ikke almindelig
	Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
	Unormal laboratorieprøve	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer efter procedure	Ikke almindelig
	Blødning efter procedure	Ikke almindelig
	Reaktion på procedurestedet	Ikke almindelig

- a) Beregnet på basis af det totale antal patienter, der fik ADVATE (418) i kliniske forsøg, bortset fra bivirkninger, der er identificeret ved overvågning efter markedsføring, hvilke er markeret med *.
- b) Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.
- c) Bivirkning forklaret i afsnit herunder.
- d) Den uventede nedsættelse af koagulationsfaktor VIII-niveau forekom hos én patient under kontinuerlig infusion af ADVATE efter kirurgisk indgreb (dag 10-14 efter operation). Hæmostase blev opretholdt i hele denne periode, og både plasmafaktor VIII-niveau og clearance vendte tilbage til passende niveauer på dag 15 efter operationen. Faktor VIII-inhibitortest udført ved afslutning af den kontinuerlige infusion og ved afslutning af studiet var negative.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger, der er specifikke for restprodukter fra fremstillingsprocessen

Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod celleprotein stammende fra ovarier fra kinesiske hamstre (CHO), viste 3 en statistisk signifikant opadgående tendens i titere, og 4 viste vedvarende toppe eller kortvarige stigninger, og en patient havde begge dele, men ingen kliniske symptomer. Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod murin-IgG, viste 10 en statistisk signifikant opadgående tendens, 2 viste en vedvarende top eller kortvarig stigning, og en patient havde begge dele. Fire af disse patienter rapporterede om isolerede tilfælde af urticaria, pruritus, udslæt og let forhøjede eosinofil-tal blandt gentagne eksponeringer for studieproduktet.

Overfølsomhed

Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, har manifesteret sig som svimmelhed, paræstesier, udslæt, flushing, hævelser i ansigtet, urticaria og kløe.

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være de samme som hos voksne.

Ud over udvikling af inhibitorer hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter og kateterrelaterede komplikationer blev der ikke bemærket nogle aldersspecifikke bivirkninger i de kliniske studier.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihæmoragisk, blodkoagulationsfaktor VIII.

ATC-kode: B02BD02.

Virkningsmekanisme

ADVATE indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), som er et glycoprotein, der er biologisk ækvivalent med det faktor VIII-glycoprotein, der findes i humant plasma. Octocog alfa er et glycoprotein bestående af 2.332 aminosyrer med en omtrentlig molekylvægt på 280 kD.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved infusion til en hæmofilpatient binder faktor VIII sig til endogen von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX og accelererer derved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden arvelig forstyrrelse af blodets koagulation, som skyldes nedsatte niveauer af faktor VIII:C og resulterer i voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af ulykke eller kirurgisk traume. Plasmaniveauerne af faktor VIII øges ved substitutionsbehandling, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af manglen på faktor VIII og en korrektion af blødningstendenserne.

Bemærk, at den annualiserede blødningsrate (ABR) ikke er sammenlignelig mellem forskellige faktorkoncentrater og mellem forskellige kliniske studier.

Klinisk virkning og sikkerhed

Data vedrørende induktion af immuntolerance (ITI) hos patienter med inhibitorer er blevet indsamlet. I et understudie af PUP-studie 060103 blev ITI-behandlinger dokumenteret hos 11 tidligere ubehandlede patienter. Retrospektiv journalgennemgang blev udført for 30 pædiatriske patienter på ITI (i studie 060703). En prospektiv ikke-interventionsregisterundersøgelse (PASS-INT-004) dokumenterede ITI hos 44 pædiatriske og voksne patienter, hvoraf 36 gennemførte ITI-behandlingen. Data viser, at der kan opnås immuntolerance.

I studie 060201 blev to behandlingsplaner med langtidsprofylakse hos 53 tidligere behandlede patienter sammenlignet: et individuelt tilpasset dosisregime, der var styret af farmakokinetikken (mellem 20-80 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt med intervaller på 72 ± 6 timer, $n = 23$) og et standard dosisregime (20-40 IE/kg hver 48 ± 6 timer, $n = 30$). Målet for det farmakokinetisk styrede dosisregime (i henhold til en specifik formel) var at holde dalniveauet for faktor VIII $\geq 1\%$ i intervallet på 72 timer mellem doserne. Data fra dette studie påviser, at de to regimer for profylaksedosis er sammenlignelige for så vidt angår nedsat blødningshyppighed.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADVATE i alle undergrupper af den pædiatriske population med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) ved "immuntoleranceinduktion hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), som har udviklet inhibitorer mod faktor VIII" og "behandling og forebyggelse af blødninger hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE blev udført med tidligere behandlede patienter med svær til middelsvær hæmofili A (baseline faktor VIII ≤ 2 %). Analyserne af plasmaprøverne blev udført i et centralt laboratorium med et-trins koagulationstest.

Det farmakokinetiske analysesæt i henhold til protokollen omfattede farmakokinetiske (PK) parametre fra i alt 195 patienter med svær hæmofili A (faktor VIII < 1 % ved *baseline*). Kategorierne i disse analyser med spædbørn (1 måned til < 2 år gamle), børn (2 til < 5 år gamle), større børn (5 til < 12 år gamle), unge (12 til < 18 år gamle) og voksne (18 år og ældre) blev anvendt til at opsummere de farmakokinetiske parametre, hvor alder var defineret som alderen på tidspunktet for PK-infusionen.

Tabel 3. Oversigt over farmakokinetiske parameter for ADVATE for hver aldersgruppe med svær hæmofili A (faktor VIII < 1 % ved baseline)

Parameter (middel $\pm$ standardafvigelse)	Spædbørn (n=5)	Børn (n=30)	Større børn (n=18)	Unge (n=33)	Voksne (n=109)
Total AUC (IE $\cdot$ t/dl)	1.362,1 $\pm$ 311,8	1.180,0 $\pm$ 432,7	1.506,6 $\pm$ 530,0	1.317,1 $\pm$ 438,6	1.538,5 $\pm$ 519,1
Korrigeret trinvis bedring ved C _{max} (IE/dl pr. IE/kg) ^a	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Halveringstid (t)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Maksimal plasmakonzentration efter infusion (IE/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Mean residence time (t)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1
Distributionsvolumen ved steady state (dl/kg)	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2
Clearance (ml/kg $\cdot$ t)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

^a Beregnet som (C_{max} - faktor VIII ved baseline) divideret med dosis i IE/kg, hvor C_{max} er den maksimale faktor VIII-konzentration efter infusion.

Pædiatrisk population

ADVATES sikkerhed og hæmostatiske virkning hos den pædiatriske population svarer til sikkerheden og virkningen hos voksne patienter. Korrigeret bedring samt terminalhalveringstid ($t_{1/2}$) var cirka 20 % lavere hos yngre børn (yngre end 6 år) end hos voksne, hvilket til dels skyldes den kendte, højere plasmamængde pr. kg. legemsvægt hos yngre patienter.

Der findes ikke farmakokinetiske data tilgængelige for ADVATE hos tidligere ubehandlede patienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data baseret på sikkerhedsstudier, akut toksicitet, toksicitet og genotoksicitet tyder ikke på nogen speciel risiko for mennesker.

En undersøgelse af lokal tolerance hos kaniner viste, at ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand tolereres godt efter intravenøs indgivelse. Der blev observeret let, forbigående rødmen på indgivelsesstedet efter intraarteriel indgivelse og efter paravenøs indgivelse. Der blev dog ikke observeret nogen tilknyttede negative histopatologiske ændringer, hvilket indikerer, at de observerede fænomener er forbigående.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Mannitol (E421)
Natriumchlorid
Histidin
Trehalose
Calciumchlorid (E509)
Trometamol
Polysorbat 80 (E433)
Glutathion (reduceret)

Solvens

Sterilt vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

To år.

I løbet af holdbarhedstiden kan produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode på højst 6 måneder. Slutdatoen for 6-månedersperioden med opbevaring ved stuetemperatur skal noteres på produktets karton. Ved denne periodes afslutning skal produktet anvendes eller kasseres. Produktet må ikke sættes tilbage i køleskab.

Efter rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter rekonstitution. Imidlertid er der er påvist kemisk-fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsforhold efter rekonstitution af præparatet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Både hætteglasset med pulver og hætteglasset med 2 ml solvens er fremstillet af type I-glas og lukket med en chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop. Præparatet leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med 2 ml solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et BAXJECT III-system klar til brug i en forseget blisterpakning (hætteglasset med pulver og hætteglasset, der indeholder 2 ml solvens, er på forhånd samlet med systemet til rekonstitution).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

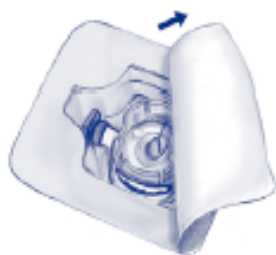
ADVATE er til intravenøs indgivelse efter rekonstitution af præparatet.

Det rekonstituerede lægemiddel skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Opløsningen skal fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler. Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har bundfald.

- Til indgivelse kræves anvendelse af en luer-lock sprøjte.
- Skal anvendes inden 3 timer efter rekonstitution.
- Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

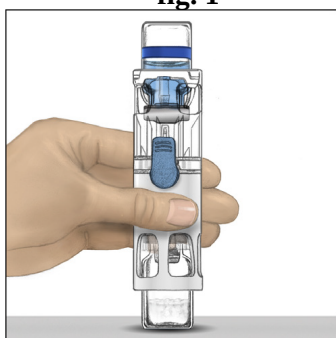
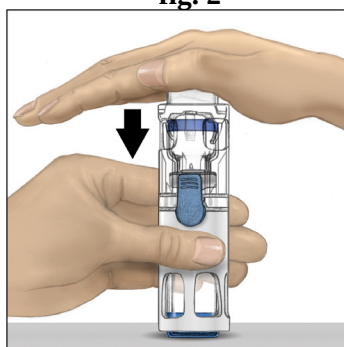
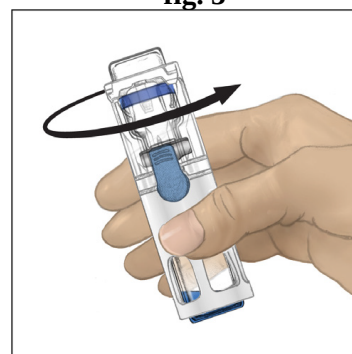
Rekonstitution med BAXJECT II-udstyret

- Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen.
 - Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis dets sterile barriersystem eller dets emballage er beskadiget, eller hvis der er tegn på nedbrydning.
 - Anvend aseptisk teknik.
1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
 2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
 3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
 4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
 5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (fig. a). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
 6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (fig. b). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
 7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuumbet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (fig. c).
 8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

fig. a**fig. b****fig. c**

Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

- Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
1. Hvis præparatet endnu opbevares i et køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet. Lad det stå, indtil det har opnået rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
 2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
 3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.
 4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
 5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE-pulveret (fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
 6. Kontroller, at solvenset er fuldstændigt overført. Sving systemet forsigtigt, indtil alt pulver er opløst (fig. 3). Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Pulveret opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

fig. 1**fig. 2****fig. 3**

Indgivelse

Anvend aseptisk teknik

Parenterale medicinske, præparater bør inspiceres for partikler før indgivelse, når som helst opløsningen og beholderen tillader dette. Kun en klar og farveløs opløsning må anvendes.

1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II / BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterfly-nål til sprøjten. Injiceres intravenøst. Opløsningen skal indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. Pulshastigheden bør måles før og under indgivelse af ADVATE. Skulle en signifikant forøgelse forekomme, vil reduktion af indgivelseshastighed eller midlertidig pause i injektionen normalt omgående få symptomerne til at forsvinde (se pkt. 4.4 og 4.8).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østrig
medinfo@EMA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/03/271/007
EU/1/03/271/008
EU/1/03/271/009
EU/1/03/271/010
EU/1/03/271/017
EU/1/03/271/018
EU/1/03/271/019
EU/1/03/271/020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004
Dato for seneste genregistrering: 20. december 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISKE AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Baxalta Manufacturing Sàrl
Route de Pierre-à-Bot 111
CH-2000 Neuchâtel
Schweiz

Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd.
2A Woodlands Industrial Park D Street 2
Singapore 737779
Singapore

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgien

**B. BETINGELSERELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING
OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (jf. bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 250 IE octocog alfa, cirka 50 IE/ml efter opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509), trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 250 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 250

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 250 IE/5 ml pulver til injektionsvæske, opløsning
octogoc alfa
I.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

250 IE octocog alfa

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 250 IE octocog alfa, cirka 50 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 250 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til
injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/011

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 250

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med 5 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADVATE 250

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

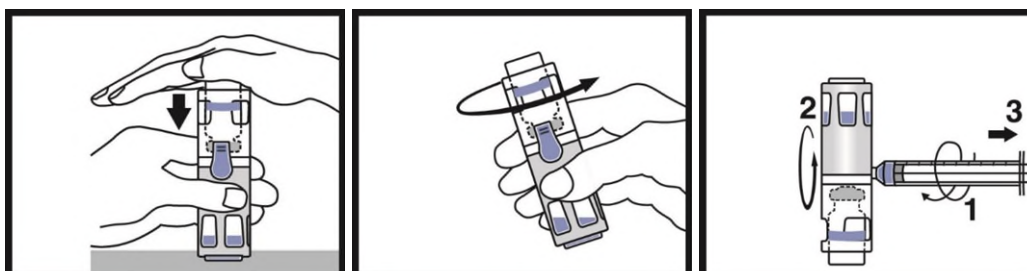
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 250

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 500 IE octocog alfa, cirka 100 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 500 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker,
1 BAXJECT II-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 500 IE/5 ml pulver til injektionsvæske, opløsning
octogoc alfa
I.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

500 IE octocog alfa

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 500 IE octocog alfa, cirka 100 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 500 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til
injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/012

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med 5 ml solvens, som på forhånd er samlet i BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADVATE 500

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

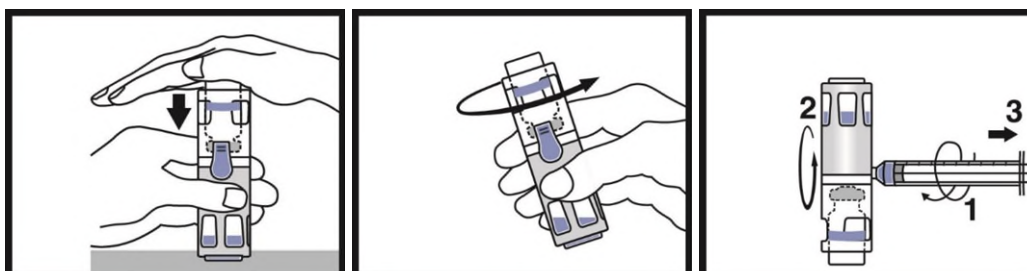
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 500

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT II udstyr)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1 000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 1 000 IE octocog alfa, cirka 200 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509), trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1 000 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-udstyr)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 1 000 IE/5 ml pulver til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa
I.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 000 IE octocog alfa

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-udstyr)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1 000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 1 000 IE octocog alfa, cirka 200 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1 000 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til
injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/013

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1 000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med 5 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1 000

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

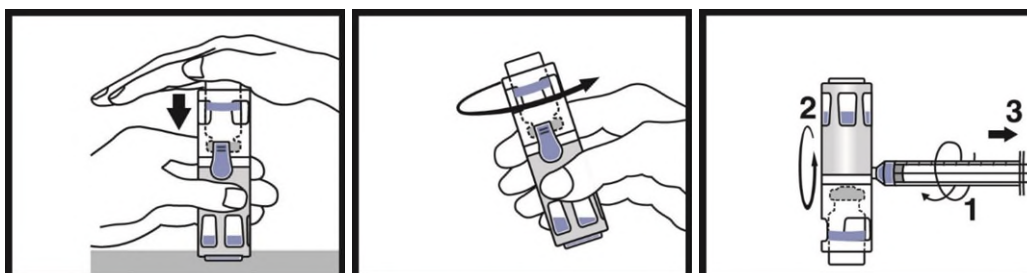
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 1 000

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 1 500 IE octocog alfa, cirka 300 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1 500 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker,
1 BAXJECT II-udstyr

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstituering.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej

ADVATE 1 500 IE/5 ml pulver til injektionsvæske, opløsning
ocotcog alfa
I.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 500 IE octocog alfa

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 1 500 IE octocog alfa, cirka 300 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1 500 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til
injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/014

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med 5 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1 500

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

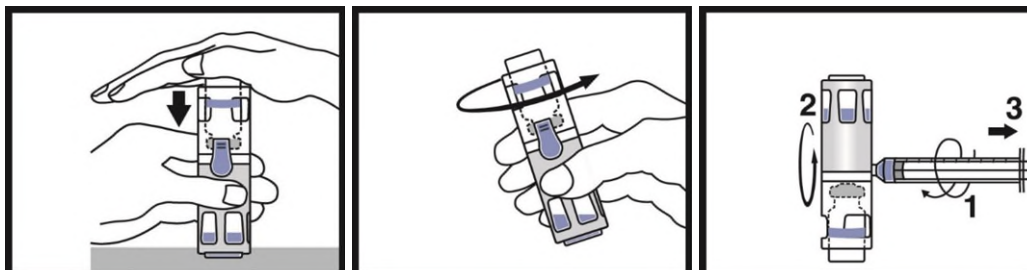
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 1 500

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 2 000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 2 000 IE octocog alfa, cirka 400 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 2 000 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker,
1 BAXJECT II-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution
Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 2000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 2 000 IE/5 ml pulver til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa
I.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2.000 IE octocog alfa

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 2 000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 2 000 IE octocog alfa, cirka 400 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 2 000 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til
injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.

Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wien

Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/015

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 2000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 2 000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med 5 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADVATE 2 000

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

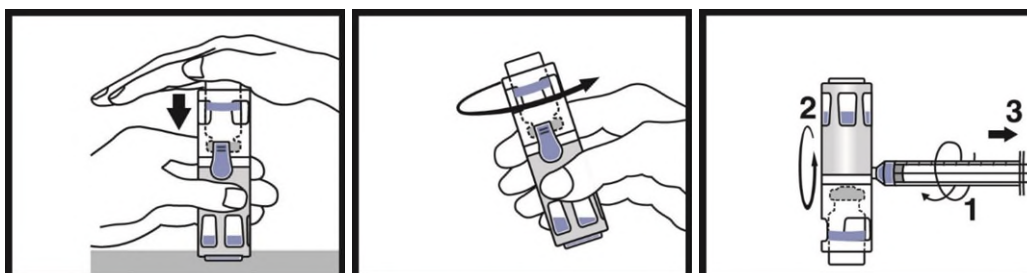
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 2 000

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 3 000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 3 000 IE octocog alfa, cirka 600 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 3 000 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker,
1 BAXJECT II-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstituering.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 3000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 3 000 IE/5 ml pulver til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa
I.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

3 000 IE octocog alfa

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 3 000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 3 000 IE octocog alfa, cirka 600 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 3 000 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til
injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/016

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 3000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 3 000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med 5 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADVATE 3 000

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

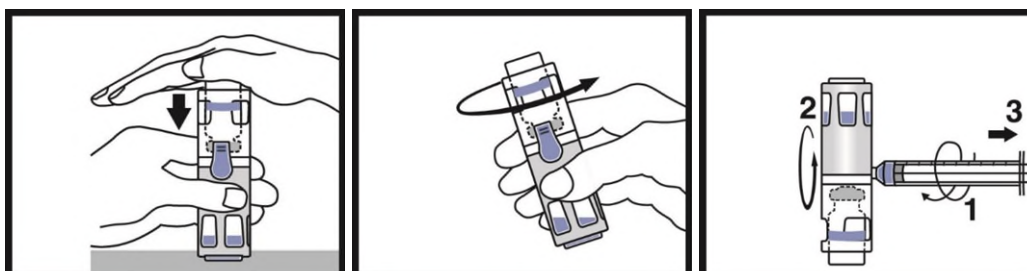
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 3 000

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 250 IE octocog alfa, cirka 125 IE/ml efter opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509), trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 250 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 250

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 250 IE/2 ml pulver til injektionsvæske, opløsning
octogoc alfa
I.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

250 IE octocog alfa

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 250 IE octocog alfa, cirka 125 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 250 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til
injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.

Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wien

Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/017

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 250

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med 2 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADVATE 250

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

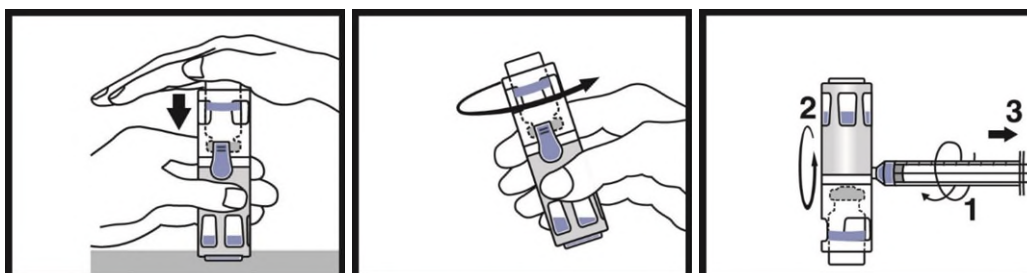
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 250

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 500 IE octocog alfa, cirka 250 IE/ml efter opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509), trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 500 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/008

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 500 IE/2 ml pulver til injektionsvæske, opløsning
octogoc alfa
I.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

500 IE octocog alfa

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 500 IE octocog alfa, cirka 250 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 500 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til
injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/018

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med 2 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADVATE 500

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

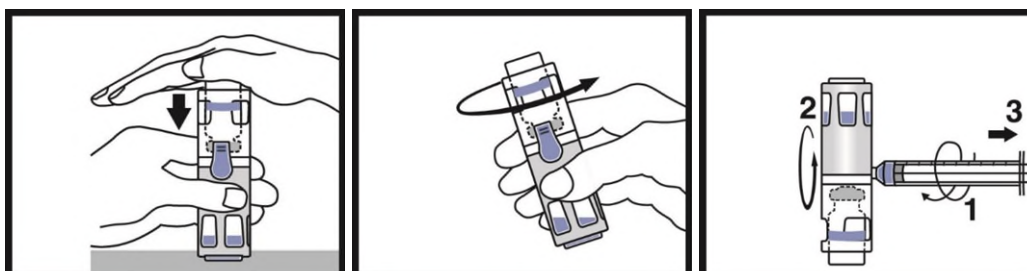
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 500

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1 000 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 1 000 IE octocog alfa, cirka 500 IE/ml efter opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1 000 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker,
1 BAXJECT II-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 1 000 IE/2 ml pulver til injektionsvæske, opløsning
octogoc alfa
I.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 000 IE octocog alfa

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1 000 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 1 000 IE octocog alfa, cirka 500 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1 000 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til
injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/019

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1 000 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med 2 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1 000

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

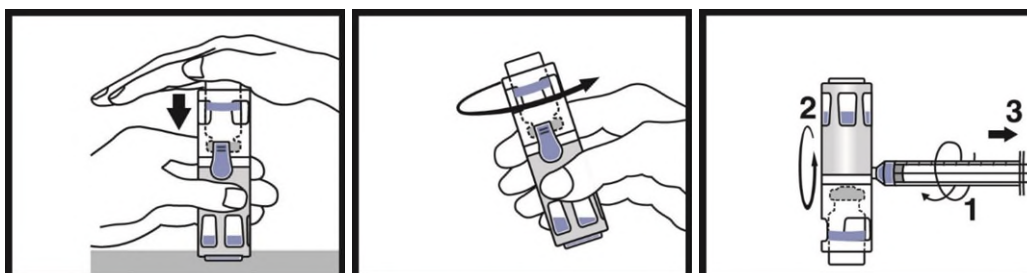
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 1 000

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 1 500 IE octocog alfa, cirka 750 IE/ml efter opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509), trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1 500 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker,
1 BAXJECT II-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 1 500 IE/2 ml pulver til injektionsvæske, opløsning
octogoc alfa
I.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 500 IE octocog alfa

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 1 500 IE octocog alfa, cirka 750 IE/ml efter opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509),
trometamol, polysorbat 80 (E433), glutathion (reduceret). Solvens: Sterilt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1 500 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til
injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.

Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wien

Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/271/020

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
octocog alfa

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til intravenøs brug efter rekonstitution.
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med 2 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADVATE 1 500

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG

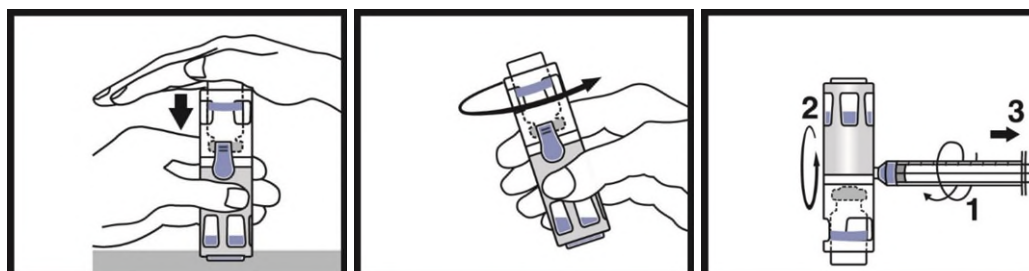
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

ADVATE 1 500

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Sterilt vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ADVATE 250 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 1.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 1.500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 2.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 3.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ADVATE til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE
3. Sådan skal du bruge ADVATE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ADVATE indeholder det aktive stof octocog alfa. Det er en rekombinant human koagulationsfaktor VIII fremstillet ved rekombinant DNA teknologi. Faktor VIII er nødvendig, for at blodet kan størkne og stoppe blødninger. Hos patienter med hæmofili A (en kønsbunden, arvelig blødersygdom) mangler dette stof, eller det virker ikke ordentligt.

ADVATE anvendes til behandling og forebyggelse af blødning til patienter i alle aldersgrupper med hæmofili A (en arvelig blødersygdom forårsaget af mangel på faktor VIII).

ADVATE er fremstillet uden tilsætning af protein fra mennesker eller dyr under hele fremstillingsprocessen.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE

Brug ikke ADVATE

- hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker, så spørg din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger ADVATE. Du skal fortælle det til din læge, hvis du før er blevet behandlet med faktor VIII produkter, især hvis du har udviklet inhibitorer (antistoffer). Der kan være en risiko for, at det sker igen. Inhibitorer er antistoffer, der blokerer for faktor VIII og dermed nedsætter den ADVATEs evne til at forebygge eller kontrollere blødning. Udvikling af inhibitorer er en kendt komplikation ved behandling af hæmofili A. Hvis din blødning ikke kommer under kontrol med ADVATE, skal du straks fortælle det til lægen.

Der er en sjælden risiko for, at du får en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) mod ADVATE. Du bør være opmærksom på tidlige tegn på allergiske reaktioner, så som udslæt, nældefeber, hævelse, kløen, opsvulmede læber og tunge, åndedrætsbesvær, besværet åndedræt, trykken for brystet, generel følelse af utilpashed og svimmelhed. Disse symptomer kan være de første tegn på et anafylaktisk shock, der desuden kan omfatte ekstrem svimmelhed, besvimelse og ekstremt svært ved at trække vejret.

Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du straks stoppe injektionen og kontakte din læge eller sundhedspersonalet. Alvorlige symptomer som f.eks. åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse kræver omgående lægebehandling.

Hvis du har et kateter (et centralt venekateter), hvorigennem dette lægemiddel kan indgives i din blodbane, kan du have risiko for at udvikle kateterrelaterede infektioner eller blodpropper.

Hvis du har en hjertesygdom, skal du fortælle det til din læge, da der er øget risiko for komplikationer i form af dannelse af blodpropper (koagulation).

Patienter der udvikler faktor VIII-inhibitorer

Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ADVATE.

Børn og unge

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn (i alderen 0 til 18 år).

Brug af anden medicin sammen med ADVATE

Fortæl det til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ADVATE påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

ADVATE indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

ADVATE indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. hætteglas, svarende til 0,1 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge ADVATE

Behandling med ADVATE vil blive sat i gang af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Din læge vil beregne din ADVATE-dosis (i internationale enheder eller IE) ud fra din tilstand og din vægt, og ud fra om ADVATE skal bruges til at forebygge eller stoppe blødning. Hvor tit du skal tage ADVATE afhænger af, hvor godt det virker for dig. Normalt er erstatningsbehandling med ADVATE en livslang behandling.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Forebyggelse af blødning

Den sædvanlige dosis octocog alfa vil ligge mellem 20 til 40 IE pr. kg legemsvægt, som indgives med 2 til 3 dages mellemrum. Dog kan det i nogle tilfælde, især hos yngre patienter, være nødvendigt med et øget dosis-interval eller en højere dosis.

Behandling af blødning

Udregning af din dosis af octocog alfa er afhængig af din legemsvægt samt af det faktor VIII-niveau, der skal nås. Omfang samt blødningssted har betydning for det faktor VIII-niveau, der skal opnås.

Dosis IE = legemsvægt (kg) x den ønskede faktor VIII-stigning (% af normal) x 0,5

Hvis du mener, at ADVATE ikke virker godt nok, skal du fortælle det til din læge. Din læge vil med passende mellemrum foretage nødvendige laboratorietests for at sikre, at du har tilstrækkelige faktor VIII-niveauer. Dette er især vigtigt, hvis du skal have udført en større operation.

Anvendelse hos børn og unge

Til behandling af blødning afviger dosen til børn ikke fra den, der gives til voksne patienter. Til forebyggelse af blødninger hos børn under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE pr. kg legemsvægt 3 til 4 gange om ugen. Indgivelse af ADVATE til børn (intravenøst) afviger ikke fra indgivelse til voksne. Et centralt venekateter kan være nødvendigt for at tillade hyppige infusioner af faktor VIII-produkter.

Sådan gives ADVATE

ADVATE injiceres normalt i en vene (intravenøst) af din læge eller sygeplejerske eller dig selv, efter du har fået den nødvendige træning. Til sidst i denne indlægsseddel finde du en detaljeret instruktion til selv-indgivelse.

Hvis du har brugt for meget ADVATE

Brug ADVATE præcis som din læge har sagt. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du er usikker. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet så hurtigt som muligt, hvis du injicerer mere ADVATE end anbefalet.

Hvis du har glemt at bruge ADVATE

Du må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Tag i stedet næste, planlagte dosis, og fortsæt i henhold til din læges anvisninger.

Hvis du holder op med at bruge ADVATE

Hold ikke op med at bruge ADVATE uden at kontakte din læge eller sundhedspersonalet.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis der opstår en **alvorlig, pludselig allergisk (anafylaktisk) reaktion, skal injektionen stoppes øjeblikkeligt**. Du skal **kontakte din læge straks**, hvis du får en eller flere af følgende tidlige tegn på en allergisk reaktion:

- Udslæt, nældefeber, hævelse, kløen,
- opsvulmede læber og tunge,
- åndedrætsbesvær, besvær med at trække vejret, trykken for brystet,
- generel følelse af utilpashed,
- svimmelhed og tab af bevidsthed.

Ved alvorlige symptomer, som åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse, er omgående lægebehandling påkrævet.

Hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler, er det meget almindeligt (flere end 1 ud af 10 brugere), at der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2), mens hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage), er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 brugere). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning. Kontakt i så fald straks din læge.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere)

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 brugere)

Hovedpine og feber.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 brugere)

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage)), svimmelhed, influenza, besvimelse, unormal hjerterytme (puls), røde, kløende knopper på huden, ubehag i brystet, blåt mærke på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, kløe, øget svedtendens, usædvanlig smag i munden, rødme og varmekølehed i ansigtet, migræne, hukommelsestab, kuldegysninger, diarré, kvalme, opkastning, åndenød, ondt i halsen, blodansamlinger, rystelser, nedsat niveau af koagulationsfaktor VIII, komplikationer eller blodansamlinger efter medicinsk procedure, unormal følelse, infektion i lymfekar, bleghed, øjenbetændelse, udslæt, hævede fødder, ankler og hænder, nedsat antal af de røde blodlegemer, forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (monocyter) samt smerter i øvre del af maven eller i nedre del af brystet.

Ved kirurgiske indgreb

kateterrelateret infektion, nedsat antal røde blodceller, hævelse af ben og led, forlænget blødning efter fjernelse af dræn, nedsat faktor VIII-niveau og blodansamlinger efter operation.

Relateret til centralt venekateter (CVAD)

kateter-relateret infektion, systemisk infektion og blodprop lokalt ved katetret.

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)
potentielt livstruende reaktioner (anafylaksi) og andre allergiske reaktioner (overfølsomhed), almene gener (træthed og manglende energi).

Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger

Ud over udvikling af antistoffer (inhibitorer) hos børn, der ikke var behandlet tidligere, og komplikationer i forbindelse med katetre, blev der ikke set alderspecifikke forskelle i bivirkningerne i de kliniske forsøg.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og på æsken efter "EXP".
Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfrys.

I løbet af opbevaringstiden kan hætteglasset med pulver opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode og i højst 6 måneder. I dette tilfælde er udløbsdatoen udgangen af denne 6 måneders periode eller den udløbsdato, der er trykt på hætteglassets etiket, hvis denne dato kommer først. Datoen for, hvornår der er gået 6 måneder efter overflytning til stuetemperatur, skal anføres på produktets karton. Efter opbevaring ved stuetemperatur må produktet ikke sættes tilbage i køleskab.

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Produktet er til engangsbrug. Kassér ubrugt væske på en passende måde.

Anvend produktet straks efter fuldstændig opløsning af pulveret.

Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.

Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ADVATE indeholder:

- Aktivt stof: octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII fremstillet med rekombinant DNA-teknologi). Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 250, 500, 1.000, 1.500, 2.000 eller 3.000 IE octocog alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509), trometamol, polysorbat 80 (E433) og glutathion (reduceret). Se punkt 2 "ADVATE indeholder natrium" og "ADVATE indeholder polysorbat 80".
- Hætteglasset med solvens indeholder 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelse

ADVATE er et hvidt til off-white sprødt pulver.

Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Hver pakning indeholder også et udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

A-1221 Wien

Østrig

Fremstiller

Baxalta Belgium Manufacturing SA

Boulevard René Branquart 80

B-7860 Lessines

Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +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

Tél/Tel: +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 OÜ
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
Tél: + 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 ehf.
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
medinfoEMA@takeda.com

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Instruktioner for opløsning og indgivelse

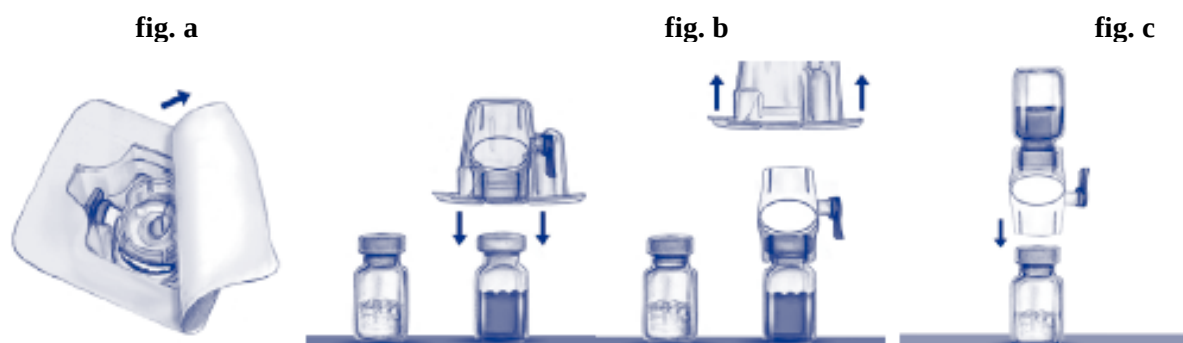
Anvend en aseptisk teknik under opløsning af opløsningen og ved indgivelse.

Ved tilberedning af opløsningen skal det steriliserede vand til injektionsvæsker og udstyret til opløsning, som følger med hver pakning af ADVATE, anvendes. ADVATE må ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser.

Det anbefales stærkt, at produktets navn og batchnummer registreres, hver gang ADVATE indgives.

Instruktioner til opløsning

- Må ikke anvendes efter udløbsdatoen, der fremgår af etiket og karton.
 - Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse, som vist med dette symbol: .
 - Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.
1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
 2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
 3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
 4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
 5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (fig. a). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
 6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (fig. b). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
 7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuumbet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (fig. c).
 8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



Instruktioner i injektion

Det er nødvendigt at anvende en luer-lock sprøjte ved indgivelse.

Vigtig information:

- Forsøg ikke selv at foretage injektionen, hvis du ikke har fået speciel træning i dette af din læge eller sygehuspersonalet.
 - Undersøg den tilberedte opløsning for småpartikler og misfarvning inden indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og fri for fremmede partikler).
Anvend ikke ADVATE, hvis opløsningen er grumset eller ikke fuldstændig opløst.
1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II (fig. d).
 2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (fig. e).
 3. Sprøjten frakobles.
 4. Tilslut en butterflynål til sprøjten, og injicer den rekonstituerede opløsning i en vene. Opløsningen bør indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. (se afsnit 4 "Bivirkninger").
 5. Kassér uanvendt opløsning i henhold til lokale retningslinjer.

fig. d

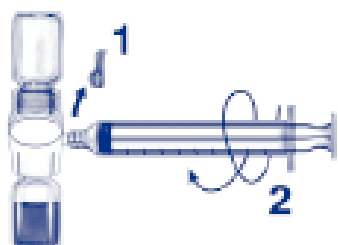
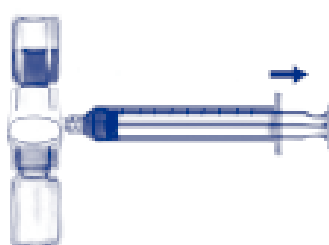


fig. e



Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Behandling ved behov

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma-aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb.

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

Skema 1. Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/ behandlingsvarighed (dage)
Blødning Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er overstået, eller opheling er opnået.

Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/ behandlingsvarighed (dage)
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerter og akut nedsat funktion er overstået.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
Kirurgi <i>Mindre</i> Inklusive tandudtrækning.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år) i mindst 1 dag, indtil opheling er opnået.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan der være behov for kortere doseringsintervaller eller højere doser.

Pædiatrisk population

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

Indlægsseddel: Information til brugeren

ADVATE 250 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 1.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 1.500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 2.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 3.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ADVATE til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE
3. Sådan skal du bruge ADVATE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ADVATE indeholder det aktive stof octocog alfa. Det er en rekombinant human koagulationsfaktor VIII fremstillet ved rekombinant DNA teknologi. Faktor VIII er nødvendig, for at blodet kan størkne og stoppe blødninger. Hos patienter med hæmofili A (en kønsbunden, arvelig blødersygdom) mangler dette stof, eller det virker ikke ordentligt.

ADVATE anvendes til behandling og forebyggelse af blødning til patienter i alle aldersgrupper med hæmofili A (en arvelig blødersygdom forårsaget af mangel på faktor VIII).

ADVATE er fremstillet uden tilsætning af protein fra mennesker eller dyr under hele fremstillingsprocessen.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE

Brug ikke ADVATE

- hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker, så spørg din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger ADVATE. Du skal fortælle det til din læge, hvis du før er blevet behandlet med faktor VIII produkter, især hvis du har udviklet inhibitorer (antistoffer). Der kan være en risiko for, at det sker igen. Inhibitorer er antistoffer, der blokerer for faktor VIII og dermed nedsætter den ADVATEs evne til at forebygge eller kontrollere blødning. Udvikling af inhibitorer er en kendt komplikation ved behandling af hæmofili A. Hvis din blødning ikke kommer under kontrol med ADVATE, skal du straks fortælle det til lægen.

Der er en sjælden risiko for, at du får en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) mod ADVATE. Du bør være opmærksom på tidlige tegn på allergiske reaktioner, så som udslæt, nældefeber, hævelse, kløen, opsvulmede læber og tunge, åndedrætsbesvær, besværet åndedræt, trykken for brystet, generel følelse af utilpashed og svimmelhed. Disse symptomer kan være de første tegn på et anafylaktisk shock, der desuden kan omfatte ekstrem svimmelhed, besvimelse og ekstremt svært ved at trække vejret.

Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du straks stoppe injektionen og kontakte din læge eller sundhedspersonalet. Alvorlige symptomer som f.eks. åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse kræver omgående lægebehandling.

Hvis du har et kateter (et centralt venekateter), hvorigennem dette lægemiddel kan indgives i din blodbane, kan du have risiko for at udvikle kateterrelaterede infektioner eller blodpropper.

Hvis du har en hjertesygdom, skal du fortælle det til din læge, da der er øget risiko for komplikationer i form af dannelse af blodpropper (koagulation).

Patienter der udvikler faktor VIII-inhibitorer

Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ADVATE.

Børn og unge

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn (i alderen 0 til 18 år).

Brug af anden medicin sammen med ADVATE

Fortæl det til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ADVATE påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

ADVATE indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

ADVATE indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. hætteglas, svarende til 0,1 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge ADVATE

Behandling med ADVATE vil blive sat i gang af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Din læge vil beregne din ADVATE-dosis (i internationale enheder eller IE) ud fra din tilstand og din vægt, og ud fra om ADVATE skal bruges til at forebygge eller stoppe blødning. Hvor tit du skal tage ADVATE afhænger af, hvor godt det virker for dig. Normalt er erstatningsbehandling med ADVATE en livslang behandling.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Forebyggelse af blødning

Den sædvanlige dosis octocog alfa vil ligge mellem 20 til 40 IE pr. kg legemsvægt, som indgives med 2 til 3 dages mellemrum. Dog kan det i nogle tilfælde, især hos yngre patienter, være nødvendigt med et øget dosis-interval eller en højere dosis.

Behandling af blødning

Udregning af din dosis af octocog alfa er afhængig af din legemsvægt samt af det faktor VIII-niveau, der skal nås. Omfang samt blødningssted har betydning for det faktor VIII-niveau, der skal opnås.

Dosis IE = legemsvægt (kg) x den ønskede faktor VIII-stigning (% af normal) x 0,5

Hvis du mener, at ADVATE ikke virker godt nok, skal du fortælle det til din læge. Din læge vil med passende mellemrum foretage nødvendige laboratorietests for at sikre, at du har tilstrækkelige faktor VIII-niveauer. Dette er især vigtigt, hvis du skal have udført en større operation.

Anvendelse hos børn og unge

Til behandling af blødning afviger dosen til børn ikke fra den, der gives til voksne patienter. Til forebyggelse af blødninger hos børn under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen. Indgivelse af ADVATE til børn (intravenøst) afviger ikke fra indgivelse til voksne. Et centralt venekateter kan være nødvendigt for at tillade hyppige infusioner af faktor VIII-produkter.

Sådan gives ADVATE

ADVATE injiceres normalt i en vene (intravenøst) af din læge eller sygeplejerske eller dig selv, efter du har fået den nødvendige træning. Til sidst i denne indlægsseddel finde du en detaljeret instruktion til selv-indgivelse.

Hvis du har brugt for meget ADVATE

Brug ADVATE præcis som din læge har sagt. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du er usikker. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet så hurtigt som muligt, hvis du injicerer mere ADVATE end anbefalet.

Hvis du har glemt at bruge ADVATE

Du må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Tag i stedet næste, planlagte dosis, og fortsæt i henhold til din læges anvisninger.

Hvis du holder op med at bruge ADVATE

Hold ikke op med at bruge ADVATE uden at kontakte din læge eller sundhedspersonalet.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis der opstår en **alvorlig, pludselig allergisk (anafylaktisk) reaktion, skal injektionen stoppes øjeblikkeligt**. Du skal **kontakte din læge straks**, hvis du får en eller flere af følgende tidlige tegn på en allergisk reaktion:

- Udslæt, nældefeber, hævelse, kløen,
- opsvulmede læber og tunge,
- åndedrætsbesvær, besvær med at trække vejret, trykken for brystet,
- generel følelse af utilpashed,
- svimmelhed og tab af bevidsthed.

Ved alvorlige symptomer, som åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse, er omgående lægebehandling påkrævet.

Hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler, er det meget almindeligt (flere end 1 ud af 10 brugere), at der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2), mens hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage), er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 brugere). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning. Kontakt i så fald straks din læge.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere)

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 brugere)

Hovedpine og feber.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 brugere)

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage)), svimmelhed, influenza, besvimelse, unormal hjerterytme (puls), røde, kløende knopper på huden, ubehag i brystet, blåt mærke på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, kløe, øget svedtendens, usædvanlig smag i munden, rødme og varmekølehed i ansigtet, migræne, hukommelsestab, kuldegysninger, diarré, kvalme, opkastning, åndenød, ondt i halsen, blodansamlinger, rystelser, nedsat niveau af koagulationsfaktor VIII, komplikationer eller blodansamlinger efter medicinsk procedure, unormal følelse, infektion i lymfekar, bleghed, øjenbetændelse, udslæt, hævede fødder, ankler og hænder, nedsat antal af de røde blodlegemer, forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (monocyter) samt smerter i øvre del af maven eller i nedre del af brystet.

Ved kirurgiske indgreb

kateterrelateret infektion, nedsat antal røde blodceller, hævelse af ben og led, forlænget blødning efter fjernelse af dræn, nedsat faktor VIII-niveau og blodansamlinger efter operation.

Relateret til centralt venekateter (CVAD)

kateter-relateret infektion, systemisk infektion og blodprop lokalt ved katetret.

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)
potentielt livstruende reaktioner (anafylaksi) og andre allergiske reaktioner (overfølsomhed), almene gener (træthed og manglende energi).

Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger

Ud over udvikling af antistoffer (inhibitorer) hos børn, der ikke var behandlet tidligere, og komplikationer i forbindelse med katetre, blev der ikke set alderspecifikke forskelle i bivirkningerne i de kliniske forsøg.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og på æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfrys.

I løbet af opbevaringstiden kan blisterpakningen med produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode og i højst 6 måneder. I dette tilfælde er udløbsdatoen udgangen af denne 6 måneders periode eller den udløbsdato, der er trykt på blisterpakningens etiket, hvis denne dato kommer først. Datoen for, hvornår der er gået 6 måneder efter overflytning til stuetemperatur, skal anføres på produktets karton. Efter opbevaring ved stuetemperatur må produktet ikke sættes tilbage i køleskab.

Blisterpakningen med produktet skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Produktet er til engangsbrug. Kassér ubrugt væske på en passende måde.

Anvend produktet straks efter fuldstændig opløsning af pulveret.

Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.

Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ADVATE indeholder:

- Aktivt stof: octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII fremstillet med rekombinant DNA-teknologi). Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 250, 500, 1.000, 1.500, 2.000 eller 3.000 IE octocog alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509), trometamol, polysorbat 80 (E433) og glutathion (reduceret). Se punkt 2 "ADVATE indeholder natrium" og "ADVATE indeholder polysorbat 80".
- Hætteglasset med solvens indeholder 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelse

ADVATE er et hvidt til off-white sprødt pulver.

Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østrig

Fremstiller

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +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
Tél/Tel: +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 OÜ
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
Tél: + 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 ehf.
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
medinfoEMA@takeda.com

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

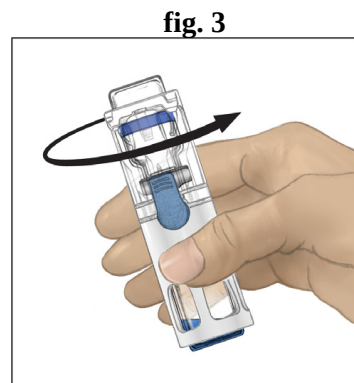
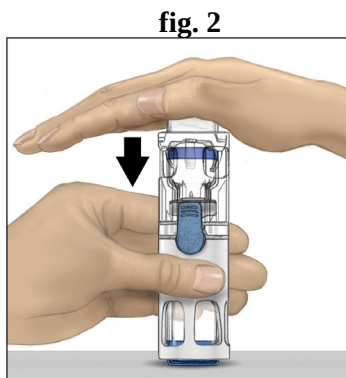
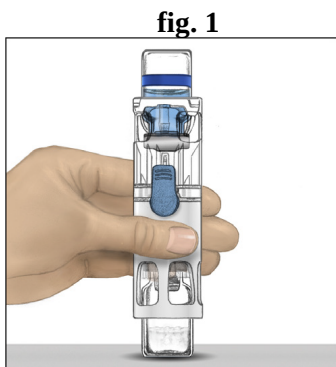
Instruktioner for opløsning og indgivelse

ADVATE må ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser.

Det anbefales stærkt, at produktets navn og batchnummer registreres, hver gang ADVATE indgives.

Instruktioner til opløsning

- Må ikke anvendes efter udløbsdatoen, der fremgår af etiket og karton.
 - Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
 - Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.
1. Hvis produktet fortsat opbevares i et køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
 2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
 3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.
 4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
 5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE (fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
 6. Kontroller, at solvenset er fuldstændigt overført. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst (fig. 3). Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



Instruktioner i injektion

Aseptisk teknik er påkrævet under indgivelsen.

Det er nødvendigt at anvende en luer-lock sprøjte ved indgivelse.

Vigtig information:

- Forsøg ikke selv at foretage injektionen, hvis du ikke har fået speciel træning i dette af din læge eller sygehuspersonalet.
 - Undersøg den tilberedte opløsning for småpartikler og misfarvning inden indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og fri for fremmede partikler). Anvend ikke ADVATE, hvis opløsningen er grumset eller ikke fuldstændig opløst.
1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT III.

2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterflynål til sprøjten, og injicer den rekonstituerede opløsning i en vene. Opløsningen bør indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. (se afsnit 4 "Bivirkninger").
5. Kassér uanvendt opløsning i henhold til lokale retningslinjer.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Behandling ved behov

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma-aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb.

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

Skema 1. Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
Blødning		
Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, overstået, eller opheling er opnået.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerter og akut nedsat funktion er overstået.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inklusive tandudtrækning.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år) i mindst 1 dag, indtil opheling er opnået.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan der være behov for kortere doseringsintervaller eller højere doser.

Pædiatrisk population

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

Indlægsseddel: Information til brugeren

ADVATE 250 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 1.000 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 1.500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ADVATE til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE
3. Sådan skal du bruge ADVATE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ADVATE indeholder det aktive stof octocog alfa. Det er en rekombinant human koagulationsfaktor VIII fremstillet ved rekombinant DNA teknologi. Faktor VIII er nødvendig, for at blodet kan størkne og stoppe blødninger. Hos patienter med hæmofili A (en kønsbunden, arvelig blødersygdom) mangler dette stof, eller det virker ikke ordentligt.

ADVATE anvendes til behandling og forebyggelse af blødning til patienter i alle aldersgrupper med hæmofili A (en arvelig blødersygdom forårsaget af mangel på faktor VIII).

ADVATE er fremstillet uden tilsætning af protein fra mennesker eller dyr under hele fremstillingsprocessen.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE

Brug ikke ADVATE

- hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker, så spørg din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger ADVATE. Du skal fortælle det til din læge, hvis du før er blevet behandlet med faktor VIII produkter, især hvis du har udviklet inhibitorer (antistoffer). Der kan være en risiko for, at det sker igen. Inhibitorer er antistoffer, der blokerer for faktor VIII og dermed

nedsætter den ADVATEs evne til at forebygge eller kontrollere blødning. Udvikling af inhibitorer er en kendt komplikation ved behandling af hæmofili A. Hvis din blødning ikke kommer under kontrol med ADVATE, skal du straks fortælle det til lægen.

Der er en sjælden risiko for, at du får en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) mod ADVATE. Du bør være opmærksom på tidlige tegn på allergiske reaktioner, så som udslæt, nældefeber, hævelse, kløen, opsvulmede læber og tunge, åndedrætsbesvær, besværet åndedræt, trykken for brystet, generel følelse af utilpashed og svimmelhed. Disse symptomer kan være de første tegn på et anafylaktisk shock, der desuden kan omfatte ekstrem svimmelhed, besvimelse og ekstremt svært ved at trække vejret.

Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du straks stoppe injektionen og kontakte din læge eller sundhedspersonalet. Alvorlige symptomer som f.eks. åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse kræver omgående lægebehandling.

Hvis du har et kateter (et centralt venekateter), hvorigennem dette lægemiddel kan indgives i din blodbane, kan du have risiko for at udvikle kateterrelaterede infektioner eller blodpropper.

Hvis du har en hjertesygdom, skal du fortælle det til din læge, da der er øget risiko for komplikationer i form af dannelse af blodpropper (koagulation).

Patienter der udvikler faktor VIII-inhibitorer

Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ADVATE.

Børn og unge

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn (i alderen 0 til 18 år).

Brug af anden medicin sammen med ADVATE

Fortæl det til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ADVATE påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

ADVATE indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

ADVATE indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. hætteglas, svarende til 0,25 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

Forkert indgivelse af ADVATE

Forkert indgivelse (injektion i en arterie eller uden for blodåren) bør undgås, da der kan opstå milde, kortvarige reaktioner på injektionsstedet, f.eks. udslæt og rødmen.

3. Sådan skal du bruge ADVATE

Behandling med ADVATE vil blive sat i gang af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Din læge vil beregne din ADVATE-dosis (i internationale enheder eller IE) ud fra din tilstand og din vægt, og ud fra om ADVATE skal bruges til at forebygge eller stoppe blødning. Hvor tit du skal tage ADVATE afhænger af, hvor godt det virker for dig. Normalt er erstatningsbehandling med ADVATE en livslang behandling.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Forebyggelse af blødning

Den sædvanlige dosis octocog alfa vil ligge mellem 20 til 40 IE pr. kg legemsvægt, som indgives med 2 til 3 dages mellemrum. Dog kan det i nogle tilfælde, især hos yngre patienter, være nødvendigt med et øget dosis-interval eller en højere dosis.

Behandling af blødning

Udregning af din dosis af octocog alfa er afhængig af din legemsvægt samt af det faktor VIII-niveau, der skal nås. Omfang samt blødningssted har betydning for det faktor VIII-niveau, der skal opnås.

Dosis IE = legemsvægt (kg) x den ønskede faktor VIII-stigning (% af normal) x 0,5

Hvis du mener, at ADVATE ikke virker godt nok, skal du fortælle det til din læge. Din læge vil med passende mellemrum foretage nødvendige laboratorietests for at sikre, at du har tilstrækkelige faktor VIII-niveauer. Dette er især vigtigt, hvis du skal have udført en større operation.

Anvendelse hos børn og unge

Til behandling af blødning afviger dosen til børn ikke fra den, der gives til voksne patienter. Til forebyggelse af blødninger hos børn under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen. Indgivelse af ADVATE til børn (intravenøst) afviger ikke fra indgivelse til voksne. Et centralt venekateter kan være nødvendigt for at tillade hyppige infusioner af faktor VIII-produkter.

På grund af den mindre injektionsvolumen, hvis ADVATE opløses i 2 ml, er der endnu mindre tid til at reagere, hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner under en injektion. Vær derfor særligt forsigtig under injektion af ADVATE opløst i 2 ml, især hos børn.

Sådan gives ADVATE

ADVATE injiceres normalt i en vene (intravenøst) af din læge eller sygeplejerske eller dig selv, efter du har fået den nødvendige træning. Til sidst i denne indlægsseddel finde du en detaljeret instruktion til selv-indgivelse.

Hvis du har brugt for meget ADVATE

Brug ADVATE præcis som din læge har sagt. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du er usikker. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet så hurtigt som muligt, hvis du injicerer mere ADVATE end anbefalet.

Hvis du har glemt at bruge ADVATE

Du må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Tag i stedet næste, planlagte dosis, og fortsæt i henhold til din læges anvisninger.

Hvis du holder op med at bruge ADVATE

Hold ikke op med at bruge ADVATE uden at kontakte din læge eller sundhedspersonalet.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis der opstår en **alvorlig, pludselig allergisk (anafylaktisk) reaktion, skal injektionen stoppes øjeblikkeligt**. Du skal **kontakte din læge straks**, hvis du får en eller flere af følgende tidlige tegn på en allergisk reaktion:

- Udslæt, nældefeber, hævelse, kløen,
- opsvulmede læber og tunge,
- åndedrætsbesvær, besvær med at trække vejret, trykken for brystet,
- generel følelse af utilpashed,
- svimmelhed og tab af bevidsthed.

Ved alvorlige symptomer, som åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse, er omgående lægebehandling påkrævet.

Hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler, er det meget almindeligt (flere end 1 ud af 10 brugere), at der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2), mens hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage), er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 brugere). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning. Kontakt i så fald straks din læge.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere)

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 brugere)

Hovedpine og feber.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 brugere)

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage)), svimmelhed, influenza, besvimelse, unormal hjerterytme (puls), røde, kløende knopper på huden, ubehag i brystet, blåt mærke på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, kløe, øget svedtendens, usædvanlig smag i munden, rødme og varmekølehed i ansigtet, migræne, hukommelsestab, kuldegysninger, diarré, kvalme, opkastning, åndenød, ondt i halsen, blodansamlinger, rystelser, nedsat niveau af koagulationsfaktor VIII, komplikationer eller blodansamlinger efter medicinsk procedure, unormal følelse, infektion i lymfekar, bleghed, øjenbetændelse, udslæt, hævede fødder, ankler og hænder,

nedsat antal af de røde blodlegemer, forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (monocytter) samt smerter i øvre del af maven eller i nedre del af brystet.

Ved kirurgiske indgreb

kateterrelateret infektion, nedsat antal røde blodceller, hævelse af ben og led, forlænget blødning efter fjernelse af dræn, nedsat faktor VIII-niveau og blodansamlinger efter operation.

Relateret til centralt venekateter (CVAD)

kateter-relateret infektion, systemisk infektion og blodprop lokalt ved katetret.

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)

potentielt livstruende reaktioner (anafylaksi) og andre allergiske reaktioner (overfølsomhed), almene gener (træthed og manglende energi).

Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger

Ud over udvikling af antistoffer (inhibitorer) hos børn, der ikke var behandlet tidligere, og komplikationer i forbindelse med katetre, blev der ikke set aldersspecifikke forskelle i bivirkningerne i de kliniske forsøg.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og på æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

I løbet af opbevaringstiden kan hætteglasset med pulver opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode og i højst 6 måneder. I dette tilfælde er udløbsdatoen udgangen af denne 6 måneders periode eller den udløbsdato, der er tryk på hætteglassets etiket, hvis denne dato kommer først. Datoen for, hvornår der er gået 6 måneder efter overflytning til stuetemperatur, skal anføres på produktets karton. Efter opbevaring ved stuetemperatur må produktet ikke sættes tilbage i køleskab.

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Produktet er til engangsbrug. Kassér ubrugt væske på en passende måde.

Anvend produktet straks efter fuldstændig opløsning af pulveret.

Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.

Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ADVATE indeholder:

- Aktivt stof: octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII fremstillet med rekombinant DNA-teknologi). Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 250, 500, 1.000 eller 1.500 IE octocog alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509), trometamol, polysorbat 80 (E433) og glutathion (reduceret). Se punkt 2 "ADVATE indeholder natrium" og "ADVATE indeholder polysorbat 80".
- Hætteglasset med solvens indeholder 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelse

ADVATE er et hvidt til off-white sprødt pulver.

Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Hver pakning indeholder også et udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østrig

Fremstiller

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +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
Tél/Tel: +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 OÜ
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
Tél: + 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 ehf.
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
medinfoEMA@takeda.com

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Instruktioner for opløsning og indgivelse

Anvend en aseptisk teknik under opløsning af opløsningen og ved indgivelse.

Ved tilberedning af opløsningen skal det steriliserede vand til injektionsvæsker og udstyret til opløsning, som følger med hver pakning af ADVATE, anvendes. ADVATE må ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser.

Det anbefales stærkt, at produktets navn og batchnummer registreres, hver gang ADVATE indgives.

Instruktioner til opløsning

- Må ikke anvendes efter udløbsdatoen, der fremgår af etiket og karton.
 - Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse, som vist med dette symbol: .
 - Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.
1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
 2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
 3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
 4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
 5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (fig. a). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
 6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (fig. b). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
 7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuummet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (fig. c).
 8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

fig. a

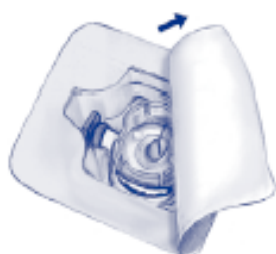


fig. b



fig. c



Instruktioner i injektion

Det er nødvendigt at anvende en luer-lock sprøjte ved indgivelse.

Vigtig information:

- Forsøg ikke selv at foretage injektionen, hvis du ikke har fået speciel træning i dette af din læge eller sygehuspersonalet.
 - Undersøg den tilberedte opløsning for småpartikler og misfarvning inden indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og fri for fremmede partikler).
Anvend ikke ADVATE, hvis opløsningen er grumset eller ikke fuldstændig opløst.
1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II (fig. d).
 2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (fig. E).
 3. Sprøjten frakobles.
 4. Tilslut en butterflynål til sprøjten, og injicer den rekonstituerede opløsning i en vene. Opløsningen bør indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. (se afsnit 4 "Bivirkninger").
 5. Kassér uanvendt opløsning i henhold til lokale retningslinjer.

fig. d

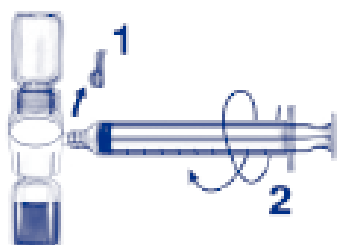
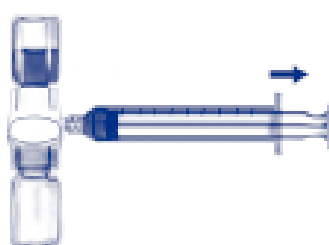


fig. e



Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Behandling ved behov

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma-aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb.

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

Skema 1. Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/ behandlingsvarighed (dage)
Blødning Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, overstået, eller opheling er opnået.

Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/ behandlingsvarighed (dage)
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerter og akut nedsat funktion er overstået.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
Kirurgi <i>Mindre</i> Inklusive tandudtrækning.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år) i mindst 1 dag, indtil opheling er opnået.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan der være behov for kortere doseringsintervaller eller højere doser.

Pædiatrisk population

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

Indlægsseddel: Information til brugeren

ADVATE 250 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 1.000 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADVATE 1.500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ADVATE til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE
3. Sådan skal du bruge ADVATE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ADVATE indeholder det aktive stof octocog alfa. Det er en rekombinant human koagulationsfaktor VIII fremstillet ved rekombinant DNA teknologi. Faktor VIII er nødvendig, for at blodet kan størkne og stoppe blødninger. Hos patienter med hæmofili A (en kønsbunden, arvelig blødersygdom) mangler dette stof, eller det virker ikke ordentligt.

ADVATE anvendes til behandling og forebyggelse af blødning til patienter i alle aldersgrupper med hæmofili A (en arvelig blødersygdom forårsaget af mangel på faktor VIII).

ADVATE er fremstillet uden tilsætning af protein fra mennesker eller dyr under hele fremstillingsprocessen.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE

Brug ikke ADVATE

- hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker, så spørg din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger ADVATE. Du skal fortælle det til din læge, hvis du før er blevet behandlet med faktor VIII produkter, især hvis du har udviklet inhibitorer (antistoffer). Der kan være en risiko for, at det sker igen. Inhibitorer er antistoffer, der blokerer for faktor VIII og dermed

nedsætter den ADVATEs evne til at forebygge eller kontrollere blødning. Udvikling af inhibitorer er en kendt komplikation ved behandling af hæmofili A. Hvis din blødning ikke kommer under kontrol med ADVATE, skal du straks fortælle det til lægen.

Der er en sjælden risiko for, at du får en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) mod ADVATE. Du bør være opmærksom på tidlige tegn på allergiske reaktioner, så som udslæt, nældefeber, hævelse, kløen, opsvulmede læber og tunge, åndedrætsbesvær, besværet åndedræt, trykken for brystet, generel følelse af utilpashed og svimmelhed. Disse symptomer kan være de første tegn på et anafylaktisk shock, der desuden kan omfatte ekstrem svimmelhed, besvimelse og ekstremt svært ved at trække vejret.

Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du straks stoppe injektionen og kontakte din læge eller sundhedspersonalet. Alvorlige symptomer som f.eks. åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse kræver omgående lægebehandling.

Hvis du har et kateter (et centralt venekateter), hvorigennem dette lægemiddel kan indgives i din blodbane, kan du have risiko for at udvikle kateterrelaterede infektioner eller blodpropper.

Hvis du har en hjertesygdom, skal du fortælle det til din læge, da der er øget risiko for komplikationer i form af dannelse af blodpropper (koagulation).

Patienter der udvikler faktor VIII-inhibitorer

Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ADVATE.

Børn og unge

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn (i alderen 0 til 18 år).

Brug af anden medicin sammen med ADVATE

Fortæl det til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ADVATE påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

ADVATE indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

ADVATE indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. hætteglas, svarende til 0,25 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

Forkert indgivelse af ADVATE

Forkert indgivelse (injektion i en arterie eller uden for blodåren) bør undgås, da der kan opstå milde, kortvarige reaktioner på injektionsstedet, f.eks. udslæt og rødmen.

3. Sådan skal du bruge ADVATE

Behandling med ADVATE vil blive sat i gang af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Din læge vil beregne din ADVATE-dosis (i internationale enheder eller IE) ud fra din tilstand og din vægt, og ud fra om ADVATE skal bruges til at forebygge eller stoppe blødning. Hvor tit du skal tage ADVATE afhænger af, hvor godt det virker for dig. Normalt er erstatningsbehandling med ADVATE en livslang behandling.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Forebyggelse af blødning

Den sædvanlige dosis octocog alfa vil ligge mellem 20 til 40 IE pr. kg legemsvægt, som indgives med 2 til 3 dages mellemrum. Dog kan det i nogle tilfælde, især hos yngre patienter, være nødvendigt med et øget dosis-interval eller en højere dosis.

Behandling af blødning

Udregning af din dosis af octocog alfa er afhængig af din legemsvægt samt af det faktor VIII-niveau, der skal nås. Omfang samt blødningssted har betydning for det faktor VIII-niveau, der skal opnås.

Dosis IE = legemsvægt (kg) x den ønskede faktor VIII-stigning (% af normal) x 0,5

Hvis du mener, at ADVATE ikke virker godt nok, skal du fortælle det til din læge. Din læge vil med passende mellemrum foretage nødvendige laboratorietests for at sikre, at du har tilstrækkelige faktor VIII-niveauer. Dette er især vigtigt, hvis du skal have udført en større operation.

Anvendelse hos børn og unge

Til behandling af blødning afviger dosen til børn ikke fra den, der gives til voksne patienter. Til forebyggelse af blødninger hos børn under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen. Indgivelse af ADVATE til børn (intravenøst) afviger ikke fra indgivelse til voksne. Et centralt venekateter kan være nødvendigt for at tillade hyppige infusioner af faktor VIII-produkter.

På grund af den mindre injektionsvolumen, hvis ADVATE opløses i 2 ml, er der endnu mindre tid til at reagere, hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner under en injektion. Vær derfor særligt forsigtig under injektion af ADVATE opløst i 2 ml, især hos børn.

Sådan gives ADVATE

ADVATE injiceres normalt i en vene (intravenøst) af din læge eller sygeplejerske eller dig selv, efter du har fået den nødvendige træning. Til sidst i denne indlægsseddel finde du en detaljeret instruktion til selv-indgivelse.

Hvis du har brugt for meget ADVATE

Brug ADVATE præcis som din læge har sagt. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du er usikker. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet så hurtigt som muligt, hvis du injicerer mere ADVATE end anbefalet.

Hvis du har glemt at bruge ADVATE

Du må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Tag i stedet næste, planlagte dosis, og fortsæt i henhold til din læges anvisninger.

Hvis du holder op med at bruge ADVATE

Hold ikke op med at bruge ADVATE uden at kontakte din læge eller sundhedspersonalet.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis der opstår en **alvorlig, pludselig allergisk (anafylaktisk) reaktion, skal injektionen stoppes øjeblikkeligt**. Du skal **kontakte din læge straks**, hvis du får en eller flere af følgende tidlige tegn på en allergisk reaktion:

- Udslæt, nældefeber, hævelse, kløen,
- opsvulmede læber og tunge,
- åndedrætsbesvær, besvær med at trække vejret, trykken for brystet,
- generel følelse af utilpashed,
- svimmelhed og tab af bevidsthed.

Ved alvorlige symptomer, som åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse, er omgående lægebehandling påkrævet.

Hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler, er det meget almindeligt (flere end 1 ud af 10 brugere), at der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2), mens hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage), er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 brugere). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning. Kontakt i så fald straks din læge.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 brugere)

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 10 brugere)

Hovedpine og feber.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 100 brugere)

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage)), svimmelhed, influenza, besvimelse, unormal hjerterytme (puls), røde, kløende knopper på huden, ubehag i brystet, blåt mærke på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, kløe, øget svedtendens, usædvanlig smag i munden, rødme og varmekølehed i ansigtet, migræne, hukommelsestab, kuldegysninger, diarré, kvalme, opkastning, åndenød, ondt i halsen, blodansamlinger, rystelser, nedsat niveau af koagulationsfaktor VIII, komplikationer eller blodansamlinger efter medicinsk procedure, unormal følelse, infektion i lymfekar, bleghed, øjenbetændelse, udslæt, hævede fødder, ankler og hænder,

nedsat antal af de røde blodlegemer, forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (monocytter) samt smerter i øvre del af maven eller i nedre del af brystet.

Ved kirurgiske indgreb

kateterrelateret infektion, nedsat antal røde blodceller, hævelse af ben og led, forlænget blødning efter fjernelse af dræn, nedsat faktor VIII-niveau og blodansamlinger efter operation.

Relateret til centralt venekateter (CVAD)

kateter-relateret infektion, systemisk infektion og blodprop lokalt ved katetret.

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)

potentielt livstruende reaktioner (anafylaksi) og andre allergiske reaktioner (overfølsomhed), almene gener (træthed og manglende energi).

Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger

Ud over udvikling af antistoffer (inhibitorer) hos børn, der ikke var behandlet tidligere, og komplikationer i forbindelse med katetre, blev der ikke set alderspecifikke forskelle i bivirkningerne i de kliniske forsøg.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og på æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

I løbet af opbevaringstiden kan blisterpakningen med produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode og i højst 6 måneder. I dette tilfælde er udløbsdatoen udgangen af denne 6 måneders periode eller den udløbsdato, der er trykt på blisterpakningens etiket, hvis denne dato kommer først. Datoen for, hvornår der er gået 6 måneder efter overflytning til stuetemperatur, skal anføres på produktets karton. Efter opbevaring ved stuetemperatur må produktet ikke sættes tilbage i køleskab.

Blisterpakningen med produktet skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Produktet er til engangsbrug. Kassér ubrugt væske på en passende måde.

Anvend produktet straks efter fuldstændig opløsning af pulveret.

Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.

Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ADVATE indeholder:

- Aktivt stof: octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII fremstillet med rekombinant DNA-teknologi). Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 250, 500, 1.000 eller 1.500 IE octocog alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid (E509), trometamol, polysorbat 80 (E433) og glutathion (reduceret). Se punkt 2 "ADVATE indeholder natrium" og "ADVATE indeholder polysorbat 80".
- Hætteglasset med solvens indeholder 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelse

ADVATE er et hvidt til off-white sprødt pulver.

Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østrig

Fremstiller

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +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
Tél/Tel: +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 OÜ
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
Tél: + 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 ehf.
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
medinfoEMA@takeda.com

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

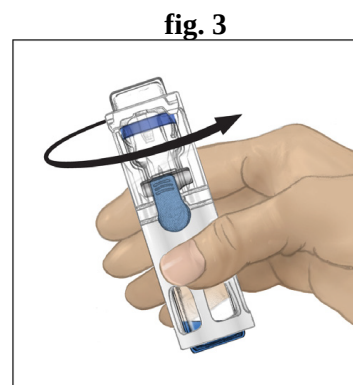
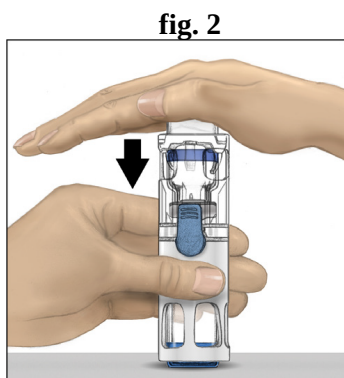
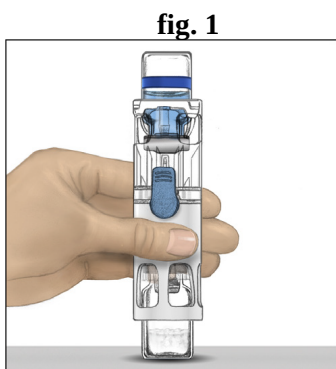
Instruktioner for opløsning og indgivelse

ADVATE må ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser.

Det anbefales stærkt, at produktets navn og batchnummer registreres, hver gang ADVATE indgives.

Instruktioner til opløsning

- Må ikke anvendes efter udløbsdatoen, der fremgår af etiket og karton.
 - Må ikke anvendes, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
 - Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.
1. Hvis produktet fortsat opbevares i et køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
 2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
 3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.
 4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
 5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE (fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
 6. Kontroller, at solvenset er fuldstændigt overført. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst (fig 3). Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



Instruktioner i injektion

Aseptisk teknik er påkrævet under indgivelsen.

Det er nødvendigt at anvende en luer-lock sprøjte ved indgivelse.

Vigtig information:

- Forsøg ikke selv at foretage injektionen, hvis du ikke har fået speciel træning i dette af din læge eller sygehuspersonalet.
 - Undersøg den tilberedte opløsning for småpartikler og misfarvning inden indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og fri for fremmede partikler). Anvend ikke ADVATE, hvis opløsningen er grumset eller ikke fuldstændig opløst.
1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT III.

2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterflynål til sprøjten, og injicer den rekonstituerede opløsning i en vene. Opløsningen bør indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. (se afsnit 4 "Bivirkninger").
5. Kassér uanvendt opløsning i henhold til lokale retningslinjer.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Behandling ved behov

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma-aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb.

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

Skema 1. Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/ behandlingsvarighed (dage)
Blødning		
Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, overstået, eller opheling er opnået.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerter og akut nedsat funktion er overstået.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inklusive tandudtrækning.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år) i mindst 1 dag, indtil opheling er opnået.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan der være behov for kortere doseringsintervaller eller højere doser.

Pædiatrisk population

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.