

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A készítmény 250 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az ADVATE milliliterenként hozzávetőlegesen 50 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz.

A készítmény aktivitását (NE) az Európai Gyógyszerkönyv által előírt kromogén assay-vel határozzák meg. Az ADVATE specifikus aktivitásának értéke körülbelül 4520–11 300 NE/mg protein. Az oktokog alfa (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) egy tisztított fehérje, amely 2332 aminosavat tartalmaz. Kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns technológiával állítják elő. A készítmény előállításakor – a sejtenyészeti folyamat, a tisztítás vagy végső elkészítés során – nem adnak hozzá semmilyen emberi vagy állati eredetű (exogén) fehérjét.

Ismert hatású segédanyagok:

Ez a gyógyszer 0,45 mmol nátriumot (10 mg) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: Fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.
Oldószer: Átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Haemophilia A-ban (öröklött VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél fellépő vérzés kezelésére és megelőzésére. Az ADVATE alkalmazása minden korcsoportban javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében gyakorlott orvos felügyeletével kell végezni, olyan helyen, ahol anaphylaxia esetén azonnal rendelkezésre állnak az újraélesztés feltételei.

Adagolás

A faktor-pótló kezelés adagját és időtartamát a VIII-as faktor hiány súlyosságának, a vérzés helyének és mértékének, illetve a beteg állapotának függvényében kell meghatározni.

A VIII-as faktor egységeinek számát a WHO (Egészségügyi Világszervezet) által a VIII-as faktor termékekre kidolgozott standard szerint Nemzetközi Egységben (NE) határozzák meg.

A VIII-as faktor plazmában kifejtett hatását százalékban (a normális humán plazmához viszonyítva) vagy Nemzetközi Egységben (a plazma VIII-as faktor tartalmára megadott nemzetközi standard szerint) fejezik ki.

Egy Nemzetközi Egységnyi (NE) VIII-as faktor aktivitása megfelel 1 ml normális emberi plazmában található VIII-as faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A szükséges adagot azon az empirikus alapon számítják ki, hogy 1 NE/testtömegkilogramm VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását 2 NE/dl-rel növeli. A szükséges adagolást a következő képlet alapján számítják ki:

$$\text{Szükséges egységek (NE)} = \text{testtömeg (kg)} \times \text{VIII-as faktor szint kívánt emelkedése (\%)} \times 0,5.$$

A következő vérzések esetén a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott plazma aktivitási szintek alá a kezelési időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). Az alábbi 1. sz. táblázat a vérzések és műtétek esetében szolgál útmutatással az adagolás meghatározásához:

1. sz. táblázat: vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolás		
A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
Vérzés		
Korai haemarthros, izom- vagy szájüregi vérzés.	20–40	Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.	30–60	Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.
Életveszélyes vérzések.	60–100	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.
Műtéti beavatkozások		
<i>Kisebb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)	30–60	24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.
<i>Jelentősebb beavatkozások</i>	80–100 (pre- és posztoperatív)	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor-titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A kezelés folyamán az adagok, továbbá az injekciók gyakoriságának meghatározásához ajánlott a VIII-as faktor plazmaszintet pontosan megállapítani. A szubsztitúciós terápia hatását a plazma VIII-as faktor aktivitásának vizsgálatával pontosan ellenőrizni kell, mely különösen a jelentősebb műtéti beavatkozások esetében elengedhetetlen. A különböző betegek másképpen reagálnak

a VIII-as faktorra, így *in vivo* körülmények között eltérő VIII-as faktor szint alakulhat ki és más lehet a felezési idő.

Megelőzés

A súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegeknél a vérzés hosszú távú megelőzéséhez szükséges szokásos adag 2-3 naponta testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor.

Gyermekek

A gyermekgyógyászati betegek (0 és 18 éves kor között) szükség szerinti kezelésének adagolása nem tér el a felnőttekétől. 6 évesnél fiatalabb betegeknél hetente 3-4 alkalommal testtömegkilogrammonként 20–50 NE VIII-as faktor alkalmazása javasolt megelőző kezelésként.

Az alkalmazás módja

Az ADVATE injekciót intravénásan kell alkalmazni. Amennyiben a készítmény alkalmazását nem egészségügyi szakember végzi, megfelelő tréning elvégzése szükséges.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a beteg számára kényelmes legyen; az infúzió sebessége maximum 10 ml/min lehet.

Feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, idegen részecskéktől mentes és pH-ja 6,7–7,3 közötti.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az egér- vagy hörcsögfehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység

Az ADVATE esetében beszámoltak allergiás típusú túlérzékenységi reakciókról, többek között anaphylaxiáról is. A készítmény nyomokban egérből és hörcsögből származó fehérjét tartalmaz. Túlérzékenységi tünetek jelentkezése esetén a betegeknek haladéktalanul meg kell szakítaniuk a kezelést, és orvoshoz kell fordulniuk. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről: urticaria, generalizált urticaria, mellkasi szorítás, sípoló légzés, hypotensio, anaphylaxia.

Sokk esetén a standard sokk-ellenes terápiás eljárásokat kell alkalmazni.

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejeznek ki.

Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor expozíciójával arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerváltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitor szintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

A katéter használatával kapcsolatos fertőzés a kezelés során

Ha centrális vénás kanül behelyezése szükséges, mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, többek között a helyi fertőzések, a bacteraemia és a kanül helyén fellépő thrombosis kockázatát.

A segédanyaggal kapcsolatos megfontolások

Nátrium

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által javasolt 2 g maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát, hogy dokumentálva legyen a beteg és a készítmény gyártási száma közötti kapcsolat.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek az ADVATE-tel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A VIII-as faktorról nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatokon. Figyelembe véve, hogy a haemophilia A ritkán fordul elő nőknél, nincs tapasztalat a VIII-as faktor terhesség ideje alatt való alkalmazására vonatkozóan. Ezért a VIII-as faktort csak abban az esetben szabad alkalmazni terhesség és szoptatás alatt, ha az egyértelműen indokolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ADVATE-tel végzett klinikai vizsgálatokban összesen 418 beteg vett részt (legalább egyszeri ADVATE-expozícióval), és összesen 93 mellékhatást jeleztek. A leggyakrabban fellépett mellékhatás a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) megjelenése, a fejfájás és a láz volt.

Ritkán túlérzékenységi, illetve allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, égő-, csípő érzést az infúzió beadási helyén, hidegrázást, bőrpírt, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotenziót, lethargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorítást, bizsergést, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, ami egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) progreddált.

Egér- és/vagy hőrscögfehérjék elleni antitestek alakulhatnak ki, hozzájuk kapcsolódó túlérzékenységi reakciókkal.

VIII-as faktorra – így például ADVATE-tel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ezen inhibitorok megjelenése elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi 2. számú táblázat azoknak a vizsgált személyeknek az előfordulási gyakoriságát ismerteti, akiknél a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban gyógyszer mellékhatást figyeltek meg. A táblázat a MedDRA rendszer szerinti szervrendszer-csoportosítást és a preferált megnevezések szintjét követi.

A gyakorisági kategóriákat a következő megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. sz. táblázat: Gyógyszer mellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Influenza	Nem gyakori
	Laryngitis	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktorok gátlása (inhibitorok)	Nem gyakori (PTP) ^d Nagyon gyakori (PUP) ^d
	Lymphangitis	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció	Nem ismert
	Túlérzékenység ^c	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
	Szédülés	Nem gyakori
	Emlékezetzavar	Nem gyakori
	Syncope	Nem gyakori
	Tremor	Nem gyakori
	Migrén	Nem gyakori
	Dysgeusia	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szemgyulladás	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívdobogásérzés	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Nem gyakori
	Hőhullám	Nem gyakori
	Sápadtság	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nem gyakori
	Felhasi fájdalom	Nem gyakori
	Hányinger	Nem gyakori
	Hányás	Nem gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Nem gyakori
	Kiütés	Nem gyakori
	Hyperhidrosis	Nem gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Gyakori
	Perifériás oedema	Nem gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nem gyakori

2. sz. táblázat: Gyógyszermellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
	Mellkasi diszkomfort	Nem gyakori
	Hidegrázás	Nem gyakori
	Roszs közérzet	Nem gyakori
	Haematoma az ér megszúrásának helyén	Nem gyakori
	Fáradtság	Nem ismert
	Reakció az injekció helyén	Nem ismert
	Gyengélkedés	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Monocytaszám növekedése	Nem gyakori
	VIII-as alvadási faktor szintje csökkent ^b	Nem gyakori
	Hematokrit csökkenése	Nem gyakori
	Kóros laboratóriumi lelet	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	A beavatkozás utáni szövődmény	Nem gyakori
	A beavatkozás utáni vérzés	Nem gyakori
	A beavatkozás helyén fellépő reakció	Nem gyakori

- a) Az ADVATE készítményt kapó betegek teljes számából (418) számítva.
- b) A VIII-as véralvadási faktor szintjének váratlan csökkenése egy betegnél fordult elő a műtétet követően folyamatosan adott ADVATE infúzió ideje alatt (a 10–14. posztoperatív napon). A haemostasis mindvégig megtartott volt, illetve a 15. posztoperatív napra a VIII-as faktor plazmaszintje és clearance (kiürülési) rátája egyaránt a megfelelő szintre tért vissza. A folyamatos infúzió, illetve a vizsgálat befejezését követően a VIII-as faktorra szemben kialakuló inhibitorok kimutatására irányuló vizsgálatok eredményei negatívak voltak.
- c) E gyógyszermellékhatás magyarázatát lásd az alábbi pontban.
- d) A gyakoriság az összes VIII-as faktor készítmény klinikai vizsgálatain alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patients) = korábban még nem kezelt betegek.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A gyártási eljárásból eredő maradványanyagok specifikus mellékhatásai

A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták a kínai hörcsög ovárium sejtek fehérjéivel szembeni antitesteket, 3 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 4 esetben tartós vagy átmeneti csúcserőteket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő, klinikai tüneteket azonban nem mutatott. A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták az egér IgG-vel szembeni antitesteket, 10 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 2 esetben tartós vagy átmeneti csúcserőteket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő. Ezek közül négyenél előfordult a vizsgálati gyógyszer több alkalommal történt adása közül néhány egyedi esetben urticaria, viszketés, kiütés és enyhén emelkedett eosinophilszám.

Túlérzékenység

Az allergiás típusú reakciók, többek között az anaphylaxia, szédülés, paraesthesia, kiütés, bőrpír, arcduzzanat, urticaria és pruritus formájában nyilvánultak meg.

Gyermekek

A korábban nem kezelt gyermekeknél az inhibitorok kialakulásán és a kanulók használatával kapcsolatos szövődményeken kívül a klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki életkorra jellemző, a mellékhatásokban mutatkozó eltéréseket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktorról történő kezelés során túlادagolás tüneteiről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérzéscsillapítók: VIII-as véralvadási faktor. ATC kód: B02BD02.

A VIII-as faktor/von Willebrand faktor komplex két, különböző fiziológiai funkciót ellátó molekulából áll (a VIII-as faktor és a von Willebrand faktor). Az ADVATE rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktort (oktokog alfát), egy olyan glikoproteint tartalmaz, amely biológiailag egyenértékű a humán plazmában található VIII-as faktor glikoproteinnel.

Az oktokog alfa egy glikoprotein, amely 2332 aminosavat tartalmaz, molekulatömege megközelítőleg 280 kD. Vérzékenységben szenvedő betegnél infúzióban alkalmazva az oktokog alfa a vérkeringésben található endogén von Willebrand faktorhoz kötődik. Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX-es faktor kofaktoraként viselkedik, és felgyorsítja a X-es faktor aktivált faktorrá való átalakítását. Az aktivált X-es faktor a prothrombint thrombinná alakítja át. Ezután a thrombin a fibrinogént fibrinné alakítja át, ami lehetővé teszi a véralvadást. A haemophilia A nemhez kötődő örökletes véralvadási zavar, amely a VIII-as faktor csökkent aktivitásában nyilvánul meg, amely az ízületek, izmok és belső szervek súlyos vérzéséhez vezet; a vérzés spontán vagy balesetek és műtéti beavatkozások következtében léphet fel. A faktorpótló kezelés hatására emelkedik a VIII-as faktor plazmaszintje, ami lehetővé teszi a VIII-as faktorhiány ideiglenes pótlását és a vérzékenység csökkentését.

Az inhibitorokkal rendelkező betegek esetén immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat gyűjtöttek. A korábban nem kezelt betegeket tanulmányozó 060103. számú vizsgálat egyik alvizsgálatában 11, korábban nem kezelt betegnél dokumentáltak immuntolerancia indukció kezelést. Immuntolerancia indukció miatt kezelt 30 gyermekgyógyászati beteg adatainak retrospektív áttekintése történt meg (a 060703. számú vizsgálatban). Egy beavatkozással nem járó, prospektív, nyilvántartás (PASS-INT-004) keretében 44 gyermekgyógyászati és felnőtt beteg esetében dokumentáltak immuntolerancia indukciót, akik közül 36 személy teljesítette az immuntolerancia indukció kezelést. Az adatok azt mutatják, hogy immuntolerancia elérhető.

A 060201. számú vizsgálatban 53, korábban kezelt betegnél kétféle hosszú távú megelőző kezelési sémát hasonlítottak össze: az egyik séma egy személyre szabott, farmakokinetikailag irányított adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–80 NE VIII-as faktor, 72 ± 6 óras időközökkel, $n = 23$), a másik séma pedig standard megelőzési adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor, 48 ± 6 óras időközökkel, $n = 30$). A farmakokinetikailag irányított adagolási rend (egy konkrét képlet alapján) azt célozta, hogy a VIII-as faktor minimumszintje legalább 1%-os maradjon az adagok közötti 72 óras időszakokban. Az ebből a vizsgálatból származó adatok azt mutatják, hogy a kétféle megelőzési adagolási rend összehasonlítható volt a vérzési arányok csökkenésének tekintetében.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ADVATE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a következő indikációkban: haemophilia A (veleszületett VIII-as faktor deficiencia), „immuntolerancia indukció (ITI) olyan haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél, akiknél VIII-as faktor elleni antitestek alakultak ki”, valamint „vérzések kezelése és megelőzése haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél” (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ADVATE-tel kapcsolatos farmakokinetikai vizsgálatokat korábban kezelt súlyos és mérsékelt súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 2% vagy annál kevesebb) szenvedő betegeken végezték. A plazmavizsgálatokat, melyekben egyfázisú véralvadási próbát alkalmaztak, egy központi laboratóriumban végezték.

Összesen 195, súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb) szenvedő betegektől származnak a farmakokinetikai paraméterek, amelyek bekerültek a protokoll szerinti farmakokinetikai analízis készletbe. A farmakokinetikai paraméterek összegzésére elemzési kategóriákat használtak: kisgyermek (1 hónapostól 2 éves korig), gyermek (2 -től 5 éves korig), idősebb gyermek (5 -től 12 éves korig), serdülő (12-től 18 éves korig), felnőtt (18 éves és idősebb), az életkort a farmakokinetikai infúzió beadásának időpontjában vették fel.

3.sz. táblázat: Az ADVATE farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása életkori csoportonként, súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek körében (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb)					
Paraméter (átlag ± szórás [SD])	Kisgyermekek (n=5)	Gyermekek (n=30)	Idősebb gyermekek (n=18)	Serdülők (n=33)	Felnőttek (n=109)
Teljes AUC (NE*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigált növekményes faktorszint-emelkedés C _{max} -nál (NE/dl per NE/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Felezési idő (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximális plazmakoncentráció az infúzió után (NE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Átlagos tartózkodási idő (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Kiszámítása: (C_{max} – a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint) osztva az adaggal (mely NE/kg-ban van kifejezve), ahol C_{max} a VIII-as faktor infúzió után mért maximális szintje.

Az ADVATE biztonságossága és vérzéscsillapítási hatásossága gyermekek esetében hasonló volt a felnőtt betegeknél megfigyeltekhez. A fiatal gyermekekben (6 év alattiak) részben a magasabb testtömegre (kg) vetített plazmatérfogatuk miatt a korrigált faktorszint-emelkedés (*adjusted recovery*) és a terminális felezési idő (t_{1/2}) mintegy 20%-kal alacsonyabb volt, mint felnőtteknél.

A korábban nem kezelt betegek esetében jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut toxicitási, ismételt dózistoxicitási, helyi toxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Mannitol
Nátrium-klorid
Hisztidin
Trehalóz
Kalcium-klorid
Trometamol
Poliszorbát 80
Redukált glutation

Oldószer

Steril, injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel és oldószerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldás után mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Azonban kimutatták, hogy a készítmény 25°C-on tárolva 3 órán át kémiai és fizikailag stabil marad.

A lejárati idő alatt a készítmény egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. A szobahőmérsékleten való 6 hónapos tárolás lejárati idejét fel kell jegyezni a gyógyszer dobozában. A készítmény nem tárolható újra hűtőszekrényben.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

ADVATE, BAXJECT II készülékkel: A fénytől való védelem érdekében a készítmény injekciós üvegét tartsa a dobozában.

ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: A fénytől való védelem érdekében a lezárt buborékcsomagolást tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Mind a port tartalmazó, mind az 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg I. típusú üvegből készült, klórbutil vagy brómbutil gumidugóval lezárva. A készítmény az alábbi kiszerelések valamelyikében kerül forgalomba:

- ADVATE, BAXJECT II készülékkel: Az egyes csomagok egy darab port tartalmazó injekciós üveget, egy darab 5 ml-es oldószertes injekciós üveget és egy, az injekció feloldásához szükséges készüléket (BAXJECT II) tartalmaznak.
- ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: Az egyes csomagok egy felhasználásra kész BAXJECT III rendszert tartalmaznak légmentesen lezárt buborékcsomagolásban (a port tartalmazó és az 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg gyárilag rá van csatlakoztatva a feloldórendszerre).

6.6 A megsemmítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az ADVATE-et a termék feloldása után intravénásan kell alkalmazni.

Az elkészített oldatot meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e idegen részecskéket, és/vagy nincs-e elszíneződve.

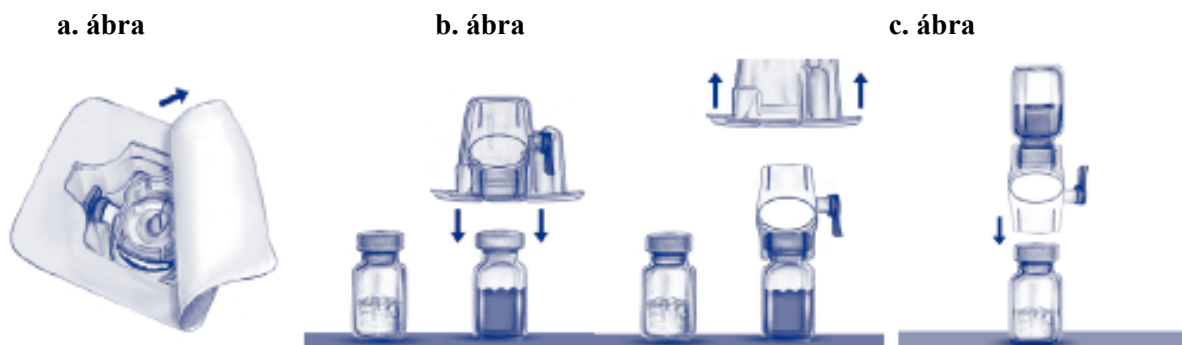
A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

Nem szabad felhasználni az oldatot, ha az zavaros, vagy ha üledék látható benne.

- Az injekció beadásához Luer-lock csatlakozóvéggel ellátott fecskendő szükséges.
- A készítményt a feloldás után három órán belül fel kell használni.
- Feloldás után a készítményt nem szabad visszahűteni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

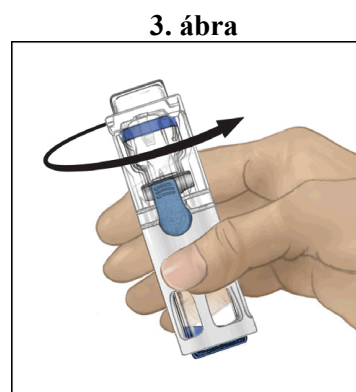
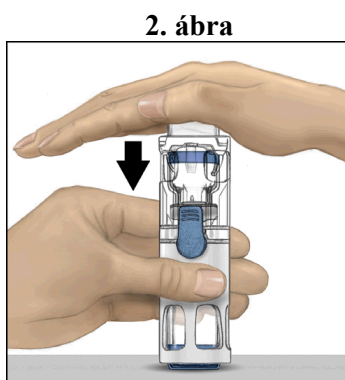
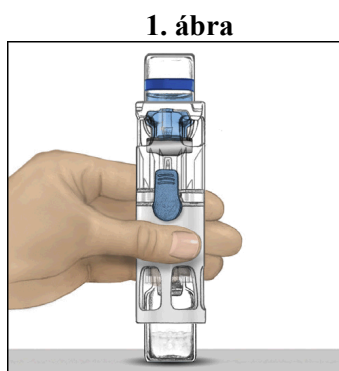
Feloldás a BAXJECT II készülékkel

- A készítmény feloldásához kizárólag a csomagban található steril injekcióhoz való vizet és a feloldáshoz szükséges készüléket szabad használni.
 - Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 - Az aszepszis szabályait be kell tartani.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki az ADVATE port és az oldószeres injekciós üveget a hűtőszekrényből és engedje 15–25 °C-ra melegedni.
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet!
 3. Vegye le a port tartalmazó és az oldószeres injekciós üvegről a zárókupakot.
 4. Az alkoholos tamponnal tisztítsa meg a dugókat. Helyezze az injekciós üvegeket egy sima tiszta felületre.
 5. Bontsa fel a BAXJECT II készülék csomagolását. Úgy húzza le a papírfedelet, hogy ne nyúljon a belsejébe (a. Ábra). Ne vegye ki a készüléket a csomagból. Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 6. Fordítsa meg a csomagot és szűrje be a tiszta műanyag tűt az oldószeres injekciós üveg dugójába. A pereménél fogva húzza le a csomagolást a BAXJECT II készülékről (b. Ábra). Ne vegye le a BAXJET II készülék kék zárókupakját.
 7. Feloldás céljából csak az injekcióhoz való sterilizált víz és a csomagolásban található feloldásra szánt eszköz használható. Fordítsa meg az összeillesztett BAXJECT II készüléket és oldószeres injekciós üveget úgy, hogy az oldószeres injekciós üveg felülre kerüljön. Szűrje be a fehér műanyag tűt az ADVATE por injekciós üvegének dugójába. A kialakult vákuum miatt az oldószer átfolyik az ADVATE por injekciós üvegébe (c. ábra).
 8. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.



Feloldás a BAXJECT III rendszerrel

- Ne használja fel, ha a fedél nem zárja légmentesen a buborékcsoomagolást.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki a hűtőszekrényből a lezárt buborékcsoomagolást (amely tartalmazza a por és az oldószer injekciós üvegét, a feloldórendszerhez gyárilag csatlakoztatva), és hagyja szobahőmérsékletre melegedni (15–25°C).
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.
 3. A fedél lehúzásával nyissa ki az ADVATE csomagolását. Vegye ki a BAXJECT III rendszert a buborékcsoomagolásból.
 4. Helyezze az ADVATE készítményt sima felületre oly módon, hogy az oldószeret tartalmazó injekciós üveg legyen felül (1. ábra). Az oldószeret tartalmazó injekciós üveg kék csíkkal van megjelölve. Ne vegye le a kék zárókupakot mindaddig, amíg egy későbbi lépésben erre utasítást nem kap.
 5. Az egyik kezével tartsa meg a BAXJECT III rendszerben lévő ADVATE készítményt, a másik kezével pedig határozottan nyomja le az oldószeret tartalmazó injekciós üveget, amíg mindkét injekciós üveg teljesen betolódik a rendszerbe, és az oldószer lefolyik az ADVATE injekciós üvegébe (2. ábra). Ne döntse meg a rendszert, amíg az oldószer teljesen át nem folyt.
 6. Ellenőrizze, hogy az összes oldószer átfolyt-e. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.



Alkalmazás

Az aszepszis szabályait betartva

A parenteralisan alkalmazott gyógyszerek alkalmazása előtt – amennyiben az oldat és a csomagolás lehetővé teszi, – meg kell nézni, hogy tartalmazznak-e szemcsés anyagot. Kizárólag tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni.

1. Vegye le a BAXJECT II készülék / BAXJECT III rendszer kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II készülékhez / BAXJECT III rendszerhez.
2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a a feloldott készítményt a fecskendőbe.
3. Távolítsa el a fecskendőt.
4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tűt. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet nem túllépve, intravénásan kell beadni. Az ADVATE beadása előtt illetve annak ideje alatt ellenőrizni kell a pulzust. Amennyiben a pulzusszám lényegesen szaporábbá válik, az infúziós sebesség csökkentésével vagy az infúzió átmeneti megszakításával a tünetek általában gyorsan megszűnnek (lásd a 4.4 és 4.8 pontot).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Ausztria
medinfoEMEA@takeda.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. március 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A készítmény 500 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az ADVATE milliliterenként hozzávetőlegesen 100 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz.

A készítmény aktivitását (NE) az Európai Gyógyszerkönyv által előírt kromogén assay-vel határozzák meg. Az ADVATE specifikus aktivitásának értéke körülbelül 4520–11 300 NE/mg protein. Az oktokog alfa (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) egy tisztított fehérje, amely 2332 aminosavat tartalmaz. Kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns technológiával állítják elő. A készítmény előállításakor – a sejtenyészeti folyamat, a tisztítás vagy végső elkészítés során – nem adnak hozzá semmilyen emberi vagy állati eredetű (exogén) fehérjét.

Ismert hatású segédanyagok:

Ez a gyógyszer 0,45 mmol nátriumot (10 mg) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: Fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.
Oldószer: Átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Haemophilia A-ban (öröklött VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél fellépő vérzés kezelésére és megelőzésére. Az ADVATE alkalmazása minden korcsoportban javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében gyakorlott orvos felügyeletével kell végezni, olyan helyen, ahol anaphylaxia esetén azonnal rendelkezésre állnak az újraélesztés feltételei.

Adagolás

A faktor-pótló kezelés adagját és időtartamát a VIII-as faktor hiány súlyosságának, a vérzés helyének és mértékének, illetve a beteg állapotának függvényében kell meghatározni.

A VIII-as faktor egységeinek számát a WHO (Egészségügyi Világszervezet) által a VIII-as faktor termékekre kidolgozott standard szerint Nemzetközi Egységben (NE) határozzák meg.

A VIII-as faktor plazmában kifejtett hatását százalékban (a normális humán plazmához viszonyítva) vagy Nemzetközi Egységben (a plazma VIII-as faktor tartalmára megadott nemzetközi standard szerint) fejezik ki.

Egy Nemzetközi Egységnyi (NE) VIII-as faktor aktivitása megfelel 1 ml normális emberi plazmában található VIII-as faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A szükséges adagot azon az empirikus alapon számítják ki, hogy 1 NE/testtömegkilogramm VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását 2 NE/dl-rel növeli. A szükséges adagolást a következő képlet alapján számítják ki:

$$\text{Szükséges egységek (NE)} = \text{testtömeg (kg)} \times \text{VIII-as faktor szint kívánt emelkedése (\%)} \times 0,5.$$

A következő vérzések esetén a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott plazma aktivitási szintek alá a kezelési időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). Az alábbi 1. sz. táblázat a vérzések és műtétek esetében szolgál útmutatással az adagolás meghatározásához:

1. sz. táblázat: vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolás		
A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
Vérzés		
Korai haemarthros, izom- vagy szájuégi vérzés.	20–40	Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.	30–60	Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.
Életveszélyes vérzések.	60–100	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.
Műtéti beavatkozások		
<i>Kisebb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)	30–60	24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.
<i>Jelentősebb beavatkozások</i>	80–100 (pre- és posztoperatív)	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor-titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A kezelés folyamán az adagok, továbbá az injekciók gyakoriságának meghatározásához ajánlott a VIII-as faktor plazmaszintet pontosan megállapítani. A szubsztitúciós terápia hatását a plazma VIII-as faktor aktivitásának vizsgálatával pontosan ellenőrizni kell, mely különösen a jelentősebb műtéti beavatkozások esetében elengedhetetlen. A különböző betegek másképpen reagálnak

a VIII-as faktorra, így *in vivo* körülmények között eltérő VIII-as faktor szint alakulhat ki és más lehet a felezési idő.

Megelőzés

A súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegeknél a vérzés hosszú távú megelőzéséhez szükséges szokásos adag 2-3 naponta testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor.

Gyermekek

A gyermekgyógyászati betegek (0 és 18 éves kor között) szükség szerinti kezelésének adagolása nem tér el a felnőttekétől. 6 évesnél fiatalabb betegeknél hetente 3-4 alkalommal testtömegkilogrammonként 20–50 NE VIII-as faktor alkalmazása javasolt megelőző kezelésként.

Az alkalmazás módja

Az ADVATE injekciót intravénásan kell alkalmazni. Amennyiben a készítmény alkalmazását nem egészségügyi szakember végzi, megfelelő tréning elvégzése szükséges.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a beteg számára kényelmes legyen; az infúzió sebessége maximum 10 ml/min lehet.

Feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, idegen részecskéktől mentes és pH-ja 6,7–7,3 közötti.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az egér- vagy hörcsögfehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység

Az ADVATE esetében beszámoltak allergiás típusú túlérzékenységi reakciókról, többek között anaphylaxiáról is. A készítmény nyomokban egérből és hörcsögből származó fehérjét tartalmaz. Túlérzékenységi tünetek jelentkezése esetén a betegeknek haladéktalanul meg kell szakítaniuk a kezelést, és orvoshoz kell fordulniuk. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről: urticaria, generalizált urticaria, mellkasi szorítás, sípoló légzés, hypotensio, anaphylaxia.

Sokk esetén a standard sokk-ellenes terápiás eljárásokat kell alkalmazni.

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejeznek ki.

Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor expozíciójával arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerváltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitor szintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

A katéter használatával kapcsolatos fertőzés a kezelés során

Ha centrális vénás kanül behelyezése szükséges, mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, többek között a helyi fertőzések, a bacteraemia és a kanül helyén fellépő thrombosis kockázatát.

A segédanyaggal kapcsolatos megfontolások

Nátrium

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által javasolt 2 g maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát, hogy dokumentálva legyen a beteg és a készítmény gyártási száma közötti kapcsolat.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek az ADVATE-tel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A VIII-as faktorról nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatokon. Figyelembe véve, hogy a haemophilia A ritkán fordul elő nőknél, nincs tapasztalat a VIII-as faktor terhesség ideje alatt való alkalmazására vonatkozóan. Ezért a VIII-as faktort csak abban az esetben szabad alkalmazni terhesség és szoptatás alatt, ha az egyértelműen indokolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ADVATE-tel végzett klinikai vizsgálatokban összesen 418 beteg vett részt (legalább egyszeri ADVATE-expozícióval), és összesen 93 mellékhatást jeleztek. A leggyakrabban fellépett mellékhatás a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) megjelenése, a fejfájás és a láz volt.

Ritkán túlérzékenységi, illetve allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, égő-, csípő érzést az infúzió beadási helyén, hidegrázást, bőrpírt, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotenziót, lethargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorítást, bizsergést, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, ami egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) progreddiált.

Egér- és/vagy hőrscögfehérjék elleni antitestek alakulhatnak ki, hozzájuk kapcsolódó túlérzékenységi reakciókkal.

VIII-as faktorra – így például ADVATE-tel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ezen inhibitorok megjelenése elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi 2. számú táblázat azoknak a vizsgált személyeknek az előfordulási gyakoriságát ismerteti, akiknél a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban gyógyszer mellékhatást figyeltek meg. A táblázat a MedDRA rendszer szerinti szervrendszer-csoportosítást és a preferált megnevezések szintjét követi.

A gyakorisági kategóriákat a következő megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. sz. táblázat: Gyógyszer mellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Influenza	Nem gyakori
	Laryngitis	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktorok gátlása (inhibitorok)	Nem gyakori (PTP) ^d Nagyon gyakori (PUP) ^d
	Lymphangitis	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció	Nem ismert
	Túlérzékenység ^c	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
	Szédülés	Nem gyakori
	Emlékezet zavar	Nem gyakori
	Syncope	Nem gyakori
	Tremor	Nem gyakori
	Migrén	Nem gyakori
	Dysgeusia	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szemgyulladás	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívdobogásérzés	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Nem gyakori
	Hőhullám	Nem gyakori
	Sápadtság	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nem gyakori
	Felhasi fájdalom	Nem gyakori
	Hányinger	Nem gyakori
	Hányás	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Nem gyakori
	Kiütés	Nem gyakori
	Hyperhidrosis	Nem gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Gyakori
	Perifériás oedema	Nem gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nem gyakori

2. sz. táblázat: Gyógyszermellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
	Mellkasi diszkomfort	Nem gyakori
	Hidegrázás	Nem gyakori
	Roszs közérzet	Nem gyakori
	Haematoma az ér megszúrásának helyén	Nem gyakori
	Fáradtság	Nem ismert
	Reakció az injekció helyén	Nem ismert
	Gyengélkedés	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Monocytaszám növekedése	Nem gyakori
	VIII-as alvadási faktor szintje csökkent ^b	Nem gyakori
	Hematokrit csökkenése	Nem gyakori
	Kóros laboratóriumi lelet	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	A beavatkozás utáni szövődmény	Nem gyakori
	A beavatkozás utáni vérzés	Nem gyakori
	A beavatkozás helyén fellépő reakció	Nem gyakori

- a) Az ADVATE készítményt kapó betegek teljes számából (418) számítva.
- b) A VIII-as véralvadási faktor szintjének váratlan csökkenése egy betegnél fordult elő a műtétet követően folyamatosan adott ADVATE infúzió ideje alatt (a 10–14. posztoperatív napon). A haemostasis mindvégig megtartott volt, illetve a 15. posztoperatív napra a VIII-as faktor plazmaszintje és clearance (kiürülési) rátája egyaránt a megfelelő szintre tért vissza. A folyamatos infúzió, illetve a vizsgálat befejezését követően a VIII-as faktorról szemben kialakuló inhibitorok kimutatására irányuló vizsgálatok eredményei negatívak voltak.
- c) E gyógyszermellékhatás magyarázatát lásd az alábbi pontban.
- d) A gyakoriság az összes VIII-as faktor készítmény klinikai vizsgálatain alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patients) = korábban még nem kezelt betegek.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A gyártási eljárásból eredő maradványanyagok specifikus mellékhatásai

A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták a kínai hörcsög ovárium sejtek fehérjéivel szembeni antitesteket, 3 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 4 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő, klinikai tüneteket azonban nem mutatott. A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták az egér IgG-vel szembeni antitesteket, 10 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 2 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő. Ezek közül négyenél előfordult a vizsgálati gyógyszer több alkalommal történt adása közül néhány egyedi esetben urticaria, viszketés, kiütés és enyhén emelkedett eosinophilszám.

Túlérzékenység

Az allergiás típusú reakciók, többek között az anaphylaxia, szédülés, paraesthesia, kiütés, bőrpír, arcduzzanat, urticaria és pruritus formájában nyilvánultak meg.

Gyermekek

A korábban nem kezelt gyermekeknél az inhibitorok kialakulásán és a kanulók használatával kapcsolatos szövődmények kivül a klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki életkorra jellemző, a mellékhatásokban mutatkozó eltéréseket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktorról történő kezelés során túladagolás tüneteiről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérzéscsillapítók: VIII-as véralvadási faktor. ATC kód: B02BD02.

A VIII-as faktor/von Willebrand faktor komplex két, különböző fiziológiai funkciót ellátó molekulából áll (a VIII-as faktor és a von Willebrand faktor). Az ADVATE rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktort (oktokog alfát), egy olyan glikoproteint tartalmaz, amely biológiailag egyenértékű a humán plazmában található VIII-as faktor glikoproteinnel.

Az oktokog alfa egy glikoprotein, amely 2332 aminosavat tartalmaz, molekulatömege megközelítőleg 280 kD. Vérzékenységben szenvedő betegnél infúzióban alkalmazva az oktokog alfa a vérkeringésben található endogén von Willebrand faktorhoz kötődik. Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX-es faktor kofaktoraként viselkedik, és felgyorsítja a X-es faktor aktivált faktorrá való átalakítását. Az aktivált X-es faktor a prothrombint thrombinná alakítja át. Ezután a thrombin a fibrinogént fibrinné alakítja át, ami lehetővé teszi a véralvadást. A haemophilia A nemhez kötődő örökletes véralvadási zavar, amely a VIII-as faktor csökkent aktivitásában nyilvánul meg, amely az ízületek, izmok és belső szervek súlyos vérzéséhez vezet; a vérzés spontán vagy balesetek és műtéti beavatkozások következtében léphet fel. A faktorpótló kezelés hatására emelkedik a VIII-as faktor plazmaszintje, ami lehetővé teszi a VIII-as faktorhiány ideiglenes pótlását és a vérzékenység csökkentését.

Az inhibitorokkal rendelkező betegek esetén immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat gyűjtöttek. A korábban nem kezelt betegeket tanulmányozó 060103. számú vizsgálat egyik alvizsgálatában 11, korábban nem kezelt betegnél dokumentáltak immuntolerancia indukció kezelést. Immuntolerancia indukció miatt kezelt 30 gyermekgyógyászati beteg adatainak retrospektív áttekintése történt meg (a 060703. számú vizsgálatban). Egy beavatkozással nem járó, prospektív, nyilvántartás (PASS-INT-004) keretében 44 gyermekgyógyászati és felnőtt beteg esetében dokumentáltak immuntolerancia indukciót, akik közül 36 személy teljesítette az immuntolerancia indukció kezelést. Az adatok azt mutatják, hogy immuntolerancia elérhető.

A 060201. számú vizsgálatban 53, korábban kezelt betegnél kétféle hosszú távú megelőző kezelési sémát hasonlítottak össze: az egyik séma egy személyre szabott, farmakokinetikailag irányított adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–80 NE VIII-as faktor, 72 ± 6 órás időközökkel, $n = 23$), a másik séma pedig standard megelőzési adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor, 48 ± 6 órás időközökkel, $n = 30$). A farmakokinetikailag irányított adagolási rend (egy konkrét képlet alapján) azt célozta, hogy a VIII-as faktor minimumszintje legalább 1%-os maradjon az adagok közötti 72 órás időszakokban. Az ebből a vizsgálatból származó adatok azt mutatják, hogy a kétféle megelőzési adagolási rend összehasonlítható volt a vérzési arányok csökkenésének tekintetében.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ADVATE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a következő indikációkban: haemophilia A (veleszületett VIII-as faktor deficiencia), „immuntolerancia indukció (ITI) olyan haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél, akiknél VIII-as faktor elleni antitestek alakultak ki”, valamint „vérzések kezelése és megelőzése haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél” (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ADVATE-tel kapcsolatos farmakokinetikai vizsgálatokat korábban kezelt súlyos és mérsékelt súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 2% vagy annál kevesebb) szenvedő betegeken végezték. A plazmavizsgálatokat, melyekben egyfázisú véralvadási próbát alkalmaztak, egy központi laboratóriumban végezték.

Összesen 195, súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb) szenvedő betegektől származnak a farmakokinetikai paraméterek, amelyek bekerültek a protokoll szerinti farmakokinetikai analízis készletbe. A farmakokinetikai paraméterek összegzésére elemzési kategóriákat használtak: kisgyermek (1 hónapostól 2 éves korig), gyermek (2 -től 5 éves korig), idősebb gyermek (5 -től 12 éves korig), serdülő (12-től 18 éves korig), felnőtt (18 éves és idősebb), az életkort a farmakokinetikai infúzió beadásának időpontjában vették fel.

3.sz. táblázat: Az ADVATE farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása életkori csoportonként, súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek körében (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb)					
Paraméter (átlag ± szórás [SD])	Kisgyermekek (n=5)	Gyermekek (n=30)	Idősebb gyermekek (n=18)	Serdülők (n=33)	Felnőttek (n=109)
Teljes AUC (NE*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigált növekményes faktorszint-emelkedés C _{max} -nál (NE/dl per NE/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Felezési idő (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximális plazmakoncentráció az infúzió után (NE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Átlagos tartózkodási idő (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Kiszámítása: (C_{max} – a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint) osztva az adaggal (mely NE/kg-ban van kifejezve), ahol C_{max} a VIII-as faktor infúzió után mért maximális szintje.

Az ADVATE biztonságossága és vérzéscsillapítási hatásossága gyermekek esetében hasonló volt a felnőtt betegeknél megfigyeltekhez. A fiatal gyermekekben (6 év alattiak) részben a magasabb testtömegre (kg) vetített plazmatérfogatuk miatt a korrigált faktorszint-emelkedés (*adjusted recovery*) és a terminális felezési idő (t_{1/2}) mintegy 20%-kal alacsonyabb volt, mint felnőtteknél.

A korábban nem kezelt betegek esetében jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut toxicitási, ismételt dózistoxicitási, helyi toxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Mannitol
Nátrium-klorid
Hisztidin
Trehalóz
Kalcium-klorid
Trometamol
Poliszorbát 80
Redukált glutation

Oldószer

Steril, injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel és oldószerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldás után mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Azonban kimutatták, hogy a készítmény 25°C-on tárolva 3 órán át kémiai és fizikailag stabil marad.

A lejárati idő alatt a készítmény egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. A szobahőmérsékleten való 6 hónapos tárolás lejárati idejét fel kell jegyezni a gyógyszer dobozában. A készítmény nem tárolható újra hűtőszekrényben.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

ADVATE, BAXJECT II készülékkel: A fénytől való védelem érdekében a készítmény injekciós üvegét tartsa a dobozában.

ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: A fénytől való védelem érdekében a lezárt buborékcsomagolást tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Mind a port tartalmazó, mind az 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg I. típusú üvegből készült, klórbutil vagy brómbutil gumidugóval lezárva. A készítmény az alábbi kiszerelések valamelyikében kerül forgalomba:

- ADVATE, BAXJECT II készülékkel: Az egyes csomagok egy darab port tartalmazó injekciós üveget, egy darab 5 ml-es oldószert tartalmazó injekciós üveget és egy, az injekció feloldásához szükséges készüléket (BAXJECT II) tartalmaznak.
- ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: Az egyes csomagok egy felhasználásra kész BAXJECT III rendszert tartalmaznak légmentesen lezárt buborékcsomagolásban (a port tartalmazó és az 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg gyárilag rá van csatlakoztatva a feloldórendszerre).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az ADVATE-et a termék feloldása után intravénásan kell alkalmazni.

Az elkészített oldatot meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e idegen részecskéket, és/vagy nincs-e elszíneződve.

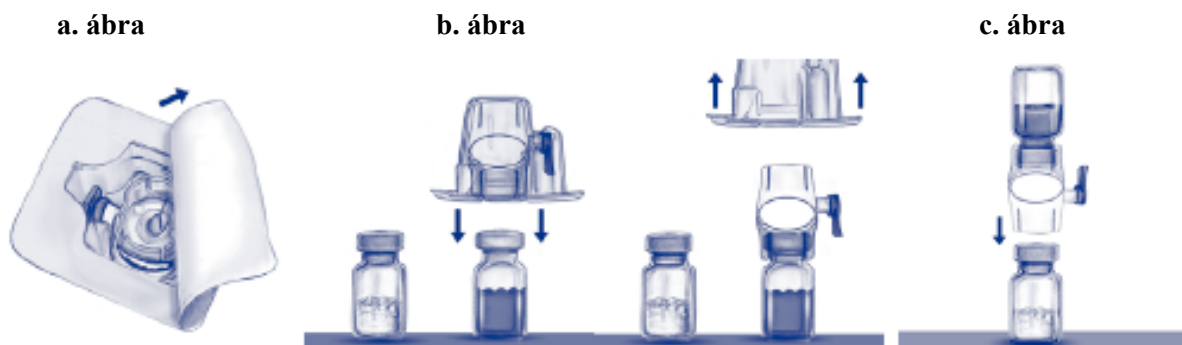
A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

Nem szabad felhasználni az oldatot, ha az zavaros, vagy ha üledék látható benne.

- Az injekció beadásához Luer-lock csatlakozóvéggel ellátott fecskendő szükséges.
- A készítményt a feloldás után három órán belül fel kell használni.
- Feloldás után a készítményt nem szabad visszahűteni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

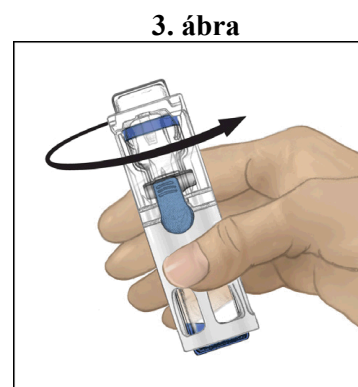
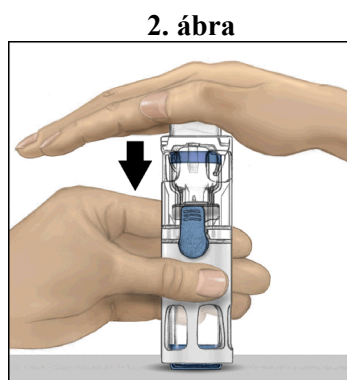
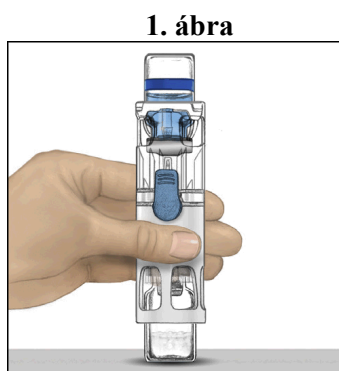
Feloldás a BAXJECT II készülékkel

- A készítmény feloldásához kizárólag a csomagban található steril injekcióhoz való vizet és a feloldáshoz szükséges készüléket szabad használni.
 - Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 - Az aszepszis szabályait be kell tartani.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki az ADVATE port és az oldószeres injekciós üveget a hűtőszekrényből és engedje 15–25 °C-ra melegedni.
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet!
 3. Vegye le a port tartalmazó és az oldószeres injekciós üvegről a zárókupakot.
 4. Az alkoholos tamponnal tisztítsa meg a dugókat. Helyezze az injekciós üvegeket egy sima tiszta felületre.
 5. Bontsa fel a BAXJECT II készülék csomagolását. Úgy húzza le a papírfedelet, hogy ne nyúljon a belsejébe (a. Ábra). Ne vegye ki a készüléket a csomagból. Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 6. Fordítsa meg a csomagot és szűrje be a tiszta műanyag tűt az oldószeres injekciós üveg dugójába. A pereménél fogva húzza le a csomagolást a BAXJECT II készülékről (b. Ábra). Ne vegye le a BAXJET II készülék kék zárókupakját.
 7. Feloldás céljából csak az injekcióhoz való sterilizált víz és a csomagolásban található feloldásra szánt eszköz használható. Fordítsa meg az összeillesztett BAXJECT II készüléket és oldószeres injekciós üveget úgy, hogy az oldószeres injekciós üveg felülre kerüljön. Szűrje be a fehér műanyag tűt az ADVATE por injekciós üvegének dugójába. A kialakult vákuum miatt az oldószer átfolyik az ADVATE por injekciós üvegébe (c. ábra).
 8. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.



Feloldás a BAXJECT III rendszerrel

- Ne használja fel, ha a fedél nem zárja légmentesen a buborékcsoomagolást.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki a hűtőszekrényből a lezárt buborékcsoomagolást (amely tartalmazza a por és az oldószer injekciós üvegét, a feloldórendszerhez gyárilag csatlakoztatva), és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni (15–25 °C).
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.
 3. A fedél lehúzásával nyissa ki az ADVATE csomagolását. Vegye ki a BAXJECT III rendszert a buborékcsoomagolásból.
 4. Helyezze az ADVATE készítményt sima felületre oly módon, hogy az oldószert tartalmazó injekciós üveg legyen felül (1. ábra). Az oldószert tartalmazó injekciós üveg kék csíkkal van megjelölve. Ne vegye le a kék zárókupakot mindaddig, amíg egy későbbi lépésben erre utasítást nem kap.
 5. Az egyik kezével tartsa meg a BAXJECT III rendszerben lévő ADVATE készítményt, a másik kezével pedig határozottan nyomja le az oldószert tartalmazó injekciós üveget, amíg mindkét injekciós üveg teljesen betolódik a rendszerbe, és az oldószer lefolyik az ADVATE injekciós üvegébe (2. ábra). Ne döntse meg a rendszert, amíg az oldószer teljesen át nem folyt.
 6. Ellenőrizze, hogy az összes oldószer átfolyt-e. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.



Alkalmazás

Az aszepszis szabályait betartva

A parenteralisan alkalmazott gyógyszerek alkalmazása előtt – amennyiben az oldat és a csomagolás lehetővé teszi, – meg kell nézni, hogy tartalmazznak-e szemcsés anyagot. Kizárólag tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni.

1. Vegye le a BAXJECT II készülék / BAXJECT III rendszer kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II készülékhez / BAXJECT III rendszerhez.
2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a a feloldott készítményt a fecskendőbe.
3. Távolítsa el a fecskendőt.
4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tűt. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet nem túllépve, intravénásan kell beadni. Az ADVATE beadása előtt illetve annak ideje alatt ellenőrizni kell a pulzust. Amennyiben a pulzusszám lényegesen szaporábbá válik, az infúziós sebesség csökkentésével vagy az infúzió átmeneti megszakításával a tünetek általában gyorsan megszűnnek (lásd a 4.4 és 4.8 pontot).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Ausztria
medinfoEMEA@takeda.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. március 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A készítmény 1000 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az ADVATE milliliterenként hozzávetőlegesen 200 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz.

A készítmény aktivitását (NE) az Európai Gyógyszerkönyv által előírt kromogén assay-vel határozzák meg. Az ADVATE specifikus aktivitásának értéke körülbelül 4520–11 300 NE/mg protein. Az oktokog alfa (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) egy tisztított fehérje, amely 2332 aminosavat tartalmaz. Kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns technológiával állítják elő. A készítmény előállításakor – a sejtenyészeti folyamat, a tisztítás vagy végső elkészítés során – nem adnak hozzá semmilyen emberi vagy állati eredetű (exogén) fehérjét.

Ismert hatású segédanyagok:

Ez a gyógyszer 0,45 mmol nátriumot (10 mg) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: Fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.
Oldószer: Átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Haemophilia A-ban (öröklött VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél fellépő vérzés kezelésére és megelőzésére. Az ADVATE alkalmazása minden korcsoportban javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében gyakorlott orvos felügyeletével kell végezni, olyan helyen, ahol anaphylaxia esetén azonnal rendelkezésre állnak az újraélesztés feltételei.

Adagolás

A faktor-pótló kezelés adagját és időtartamát a VIII-as faktor hiány súlyosságának, a vérzés helyének és mértékének, illetve a beteg állapotának függvényében kell meghatározni.

A VIII-as faktor egységeinek számát a WHO (Egészségügyi Világszervezet) által a VIII-as faktor termékekre kidolgozott standard szerint Nemzetközi Egységben (NE) határozzák meg.

A VIII-as faktor plazmában kifejtett hatását százalékban (a normális humán plazmához viszonyítva) vagy Nemzetközi Egységben (a plazma VIII-as faktor tartalmára megadott nemzetközi standard szerint) fejezik ki.

Egy Nemzetközi Egységnyi (NE) VIII-as faktor aktivitása megfelel 1 ml normális emberi plazmában található VIII-as faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A szükséges adagot azon az empirikus alapon számítják ki, hogy 1 NE/testtömegkilogramm VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását 2 NE/dl-rel növeli. A szükséges adagolást a következő képlet alapján számítják ki:

$$\text{Szükséges egységek (NE)} = \text{testtömeg (kg)} \times \text{VIII-as faktor szint kívánt emelkedése (\%)} \times 0,5.$$

A következő vérzések esetén a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott plazma aktivitási szintek alá a kezelési időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). Az alábbi 1. sz. táblázat a vérzések és műtétek esetében szolgál útmutatással az adagolás meghatározásához:

1. sz. táblázat: vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolás		
A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
Vérzés		
Korai haemarthros, izom- vagy szájüregi vérzés.	20–40	Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.	30–60	Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.
Életveszélyes vérzések.	60–100	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.
Műtéti beavatkozások		
<i>Kisebb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)	30–60	24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.
<i>Jelentősebb beavatkozások</i>	80–100 (pre- és posztoperatív)	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor-titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A kezelés folyamán az adagok, továbbá az injekciók gyakoriságának meghatározásához ajánlott a VIII-as faktor plazmaszintet pontosan megállapítani. A szubsztitúciós terápia hatását a plazma VIII-as faktor aktivitásának vizsgálatával pontosan ellenőrizni kell, mely különösen a jelentősebb műtéti beavatkozások esetében elengedhetetlen. A különböző betegek másképpen reagálnak

a VIII-as faktorra, így *in vivo* körülmények között eltérő VIII-as faktor szint alakulhat ki és más lehet a felezési idő.

Megelőzés

A súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegeknél a vérzés hosszú távú megelőzéséhez szükséges szokásos adag 2-3 naponta testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor.

Gyermekek

A gyermekgyógyászati betegek (0 és 18 éves kor között) szükség szerinti kezelésének adagolása nem tér el a felnőttekétől. 6 évesnél fiatalabb betegeknél hetente 3-4 alkalommal testtömegkilogrammonként 20–50 NE VIII-as faktor alkalmazása javasolt megelőző kezelésként.

Az alkalmazás módja

Az ADVATE injekciót intravénásan kell alkalmazni. Amennyiben a készítmény alkalmazását nem egészségügyi szakember végzi, megfelelő tréning elvégzése szükséges.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a beteg számára kényelmes legyen; az infúzió sebessége maximum 10 ml/min lehet.

Feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, idegen részecskéktől mentes és pH-ja 6,7–7,3 közötti.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az egér- vagy hörcsögfehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység

Az ADVATE esetében beszámoltak allergiás típusú túlérzékenységi reakciókról, többek között anaphylaxiáról is. A készítmény nyomokban egérből és hörcsögből származó fehérjét tartalmaz. Túlérzékenységi tünetek jelentkezése esetén a betegeknek haladéktalanul meg kell szakítaniuk a kezelést, és orvoshoz kell fordulniuk. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről: urticaria, generalizált urticaria, mellkasi szorítás, sípoló légzés, hypotensio, anaphylaxia.

Sokk esetén a standard sokk-ellenes terápiás eljárásokat kell alkalmazni.

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejeznek ki.

Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor expozíciójával arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerváltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitor szintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

A katéter használatával kapcsolatos fertőzés a kezelés során

Ha centrális vénás kanül behelyezése szükséges, mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, többek között a helyi fertőzések, a bacteraemia és a kanül helyén fellépő thrombosis kockázatát.

A segédanyaggal kapcsolatos megfontolások

Nátrium

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által javasolt 2 g maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát, hogy dokumentálva legyen a beteg és a készítmény gyártási száma közötti kapcsolat.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek az ADVATE-tel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A VIII-as faktorról nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatokon. Figyelembe véve, hogy a haemophilia A ritkán fordul elő nőknél, nincs tapasztalat a VIII-as faktor terhesség ideje alatt való alkalmazására vonatkozóan. Ezért a VIII-as faktort csak abban az esetben szabad alkalmazni terhesség és szoptatás alatt, ha az egyértelműen indokolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ADVATE-tel végzett klinikai vizsgálatokban összesen 418 beteg vett részt (legalább egyszeri ADVATE-expozícióval), és összesen 93 mellékhatást jeleztek. A leggyakrabban fellépett mellékhatás a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) megjelenése, a fejfájás és a láz volt.

Ritkán túlérzékenységi, illetve allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, égő-, csípő érzést az infúzió beadási helyén, hidegrázást, bőrpírt, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotenziót, lethargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorítást, bizsergést, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, ami egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) progreddált.

Egér- és/vagy hőröcsögfehérjék elleni antitestek alakulhatnak ki, hozzájuk kapcsolódó túlérzékenységi reakciókkal.

VIII-as faktorra – így például ADVATE-tel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ezen inhibitorok megjelenése elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi 2. számú táblázat azoknak a vizsgált személyeknek az előfordulási gyakoriságát ismerteti, akiknél a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban gyógyszer mellékhatást figyeltek meg. A táblázat a MedDRA rendszer szerinti szervrendszer-csoportosítást és a preferált megnevezések szintjét követi.

A gyakorisági kategóriákat a következő megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. sz. táblázat: Gyógyszer mellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Influenza	Nem gyakori
	Laryngitis	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktorok gátlása (inhibitorok)	Nem gyakori (PTP) ^d Nagyon gyakori (PUP) ^d
	Lymphangitis	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció	Nem ismert
	Túlérzékenység ^c	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
	Szédülés	Nem gyakori
	Emlékezetzavar	Nem gyakori
	Syncope	Nem gyakori
	Tremor	Nem gyakori
	Migrén	Nem gyakori
	Dysgeusia	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szemgyulladás	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívdobogásérzés	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Nem gyakori
	Hőhullám	Nem gyakori
	Sápadtság	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nem gyakori
	Felhasi fájdalom	Nem gyakori
	Hányinger	Nem gyakori
	Hányás	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Nem gyakori
	Kiütés	Nem gyakori
	Hyperhidrosis	Nem gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Gyakori
	Perifériás oedema	Nem gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nem gyakori

2. sz. táblázat: Gyógyszermellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
	Mellkasi diszkomfort	Nem gyakori
	Hidegrázás	Nem gyakori
	Roszs közérzet	Nem gyakori
	Haematoma az ér megszúrásának helyén	Nem gyakori
	Fáradtság	Nem ismert
	Reakció az injekció helyén	Nem ismert
	Gyengélkedés	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Monocytaszám növekedése	Nem gyakori
	VIII-as alvadási faktor szintje csökkent ^b	Nem gyakori
	Hematokrit csökkenése	Nem gyakori
	Kóros laboratóriumi lelet	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövödmények	A beavatkozás utáni szövödmény	Nem gyakori
	A beavatkozás utáni vérzés	Nem gyakori
	A beavatkozás helyén fellépő reakció	Nem gyakori

- a) Az ADVATE készítményt kapó betegek teljes számából (418) számítva.
- b) A VIII-as véralvadási faktor szintjének váratlan csökkenése egy betegnél fordult elő a műtétet követően folyamatosan adott ADVATE infúzió ideje alatt (a 10–14. posztoperatív napon). A haemostasis mindvégig megtartott volt, illetve a 15. posztoperatív napra a VIII-as faktor plazmaszintje és clearance (kiürülési) rátája egyaránt a megfelelő szintre tért vissza. A folyamatos infúzió, illetve a vizsgálat befejezését követően a VIII-as faktorról szemben kialakuló inhibitorok kimutatására irányuló vizsgálatok eredményei negatívak voltak.
- c) E gyógyszermellékhatás magyarázatát lásd az alábbi pontban.
- d) A gyakoriság az összes VIII-as faktor készítmény klinikai vizsgálatain alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patients) = korábban még nem kezelt betegek.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A gyártási eljárásból eredő maradványanyagok specifikus mellékhatásai

A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták a kínai hörcsög ovárium sejtek fehérjéivel szembeni antitesteket, 3 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 4 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő, klinikai tüneteket azonban nem mutatott. A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták az egér IgG-vel szembeni antitesteket, 10 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 2 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő. Ezek közül négyenél előfordult a vizsgálati gyógyszer több alkalommal történt adása közül néhány egyedi esetben urticaria, viszketés, kiütés és enyhén emelkedett eosinophilszám.

Túlérzékenység

Az allergiás típusú reakciók, többek között az anaphylaxia, szédülés, paraesthesia, kiütés, bőrpír, arcduzzanat, urticaria és pruritus formájában nyilvánultak meg.

Gyermekek

A korábban nem kezelt gyermekeknél az inhibitorok kialakulásán és a kanülök használatával kapcsolatos szövödményeken kívül a klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki életkorra jellemző, a mellékhatásokban mutatózó eltéréseket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktorról történő kezelés során túladagolás tüneteiről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérzéscsillapítók: VIII-as véralvadási faktor. ATC kód: B02BD02.

A VIII-as faktor/von Willebrand faktor komplex két, különböző fiziológiai funkciót ellátó molekulából áll (a VIII-as faktor és a von Willebrand faktor). Az ADVATE rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktort (oktokog alfát), egy olyan glikoproteint tartalmaz, amely biológiailag egyenértékű a humán plazmában található VIII-as faktor glikoproteinnel.

Az oktokog alfa egy glikoprotein, amely 2332 aminosavat tartalmaz, molekulatömege megközelítőleg 280 kD. Vérzékenységben szenvedő betegnél infúzióban alkalmazva az oktokog alfa a vérkeringésben található endogén von Willebrand faktorhoz kötődik. Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX-es faktor kofaktoraként viselkedik, és felgyorsítja a X-es faktor aktivált faktorrá való átalakítását. Az aktivált X-es faktor a prothrombint thrombinná alakítja át. Ezután a thrombin a fibrinogént fibrinné alakítja át, ami lehetővé teszi a véralvadást. A haemophilia A nemhez kötődő örökletes véralvadási zavar, amely a VIII-as faktor csökkent aktivitásában nyilvánul meg, amely az ízületek, izmok és belső szervek súlyos vérzéséhez vezet; a vérzés spontán vagy balesetek és műtéti beavatkozások következtében léphet fel. A faktorpótló kezelés hatására emelkedik a VIII-as faktor plazmaszintje, ami lehetővé teszi a VIII-as faktorhiány ideiglenes pótlását és a vérzékenység csökkentését.

Az inhibitorokkal rendelkező betegek esetén immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat gyűjtöttek. A korábban nem kezelt betegeket tanulmányozó 060103. számú vizsgálat egyik alvizsgálatában 11, korábban nem kezelt betegnél dokumentáltak immuntolerancia indukció kezelést. Immuntolerancia indukció miatt kezelt 30 gyermekgyógyászati beteg adatainak retrospektív áttekintése történt meg (a 060703. számú vizsgálatban). Egy beavatkozással nem járó, prospektív, nyilvántartás (PASS-INT-004) keretében 44 gyermekgyógyászati és felnőtt beteg esetében dokumentáltak immuntolerancia indukciót, akik közül 36 személy teljesítette az immuntolerancia indukció kezelést. Az adatok azt mutatják, hogy immuntolerancia elérhető.

A 060201. számú vizsgálatban 53, korábban kezelt betegnél kétféle hosszú távú megelőző kezelési sémát hasonlítottak össze: az egyik séma egy személyre szabott, farmakokinetikailag irányított adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–80 NE VIII-as faktor, 72 ± 6 órás időközökkel, $n = 23$), a másik séma pedig standard megelőzési adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor, 48 ± 6 órás időközökkel, $n = 30$). A farmakokinetikailag irányított adagolási rend (egy konkrét képlet alapján) azt célozta, hogy a VIII-as faktor minimumszintje legalább 1%-os maradjon az adagok közötti 72 órás időszakokban. Az ebből a vizsgálatból származó adatok azt mutatják, hogy a kétféle megelőzési adagolási rend összehasonlítható volt a vérzési arányok csökkenésének tekintetében.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ADVATE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a következő indikációkban: haemophilia A (veleszületett VIII-as faktor deficiencia), „immuntolerancia indukció (ITI) olyan haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél, akiknél VIII-as faktor elleni antitestek alakultak ki”, valamint „vérzések kezelése és megelőzése haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél” (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ADVATE-tel kapcsolatos farmakokinetikai vizsgálatokat korábban kezelt súlyos és mérsékelt súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 2% vagy annál kevesebb) szenvedő betegeken végezték. A plazmavizsgálatokat, melyekben egyfázisú véralvadási próbát alkalmaztak, egy központi laboratóriumban végezték.

Összesen 195, súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb) szenvedő betegektől származnak a farmakokinetikai paraméterek, amelyek bekerültek a protokoll szerinti farmakokinetikai analízis készletbe. A farmakokinetikai paraméterek összegzésére elemzési kategóriákat használtak: kisgyermek (1 hónapostól 2 éves korig), gyermek (2 -től 5 éves korig), idősebb gyermek (5 -től 12 éves korig), serdülő (12-től 18 éves korig), felnőtt (18 éves és idősebb), az életkort a farmakokinetikai infúzió beadásának időpontjában vették fel.

3.sz. táblázat: Az ADVATE farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása életkori csoportonként, súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek körében (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb)					
Paraméter (átlag ± szórás [SD])	Kisgyermekek (n=5)	Gyermekek (n=30)	Idősebb gyermekek (n=18)	Serdülők (n=33)	Felnőttek (n=109)
Teljes AUC (NE*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigált növekményes faktorszint-emelkedés C _{max} -nál (NE/dl per NE/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Felezési idő (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximális plazmakoncentráció az infúzió után (NE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Átlagos tartózkodási idő (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Kiszámítása: (C_{max} – a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint) osztva az adaggal (mely NE/kg-ban van kifejezve), ahol C_{max} a VIII-as faktor infúzió után mért maximális szintje.

Az ADVATE biztonságossága és vérzéscsillapítási hatásossága gyermekek esetében hasonló volt a felnőtt betegeknél megfigyeltékhez. A fiatal gyermekekben (6 év alattiak) részben a magasabb testtömegre (kg) vetített plazmatérfogatuk miatt a korrigált faktorszint-emelkedés (*adjusted recovery*) és a terminális felezési idő (t_{1/2}) mintegy 20%-kal alacsonyabb volt, mint felnőtteknél.

A korábban nem kezelt betegek esetében jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut toxicitási, ismételt dózistoxicitási, helyi toxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Mannitol
Nátrium-klorid
Hisztidin
Trehalóz
Kalcium-klorid
Trometamol
Poliszorbát 80
Redukált glutation

Oldószer

Steril, injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel és oldószerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldás után mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Azonban kimutatták, hogy a készítmény 25°C-on tárolva 3 órán át kémiai és fizikailag stabil marad.

A lejárati idő alatt a készítmény egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. A szobahőmérsékleten való 6 hónapos tárolás lejárati idejét fel kell jegyezni a gyógyszer dobozában. A készítmény nem tárolható újra hűtőszekrényben.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

ADVATE, BAXJECT II készülékkel: A fénytől való védelem érdekében a készítmény injekciós üvegét tartsa a dobozában.

ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: A fénytől való védelem érdekében a lezárt buborékcsomagolást tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Mind a port tartalmazó, mind az 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg I. típusú üvegből készült, klórbutil vagy brómbutil gumidugóval lezárva. A készítmény az alábbi kiszerelések valamelyikében kerül forgalomba:

- ADVATE, BAXJECT II készülékkel: Az egyes csomagok egy darab port tartalmazó injekciós üveget, egy darab 5 ml-es oldószert tartalmazó injekciós üveget és egy, az injekció feloldásához szükséges készüléket (BAXJECT II) tartalmaznak.
- ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: Az egyes csomagok egy felhasználásra kész BAXJECT III rendszert tartalmaznak légmentesen lezárt buborékcsomagolásban (a port tartalmazó és az 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg gyárilag rá van csatlakoztatva a feloldórendszerre).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az ADVATE-et a készítmény feloldása után intravénásan kell alkalmazni.

Az elkészített oldatot meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e idegen részecskéket, és/vagy nincs-e elszíneződve.

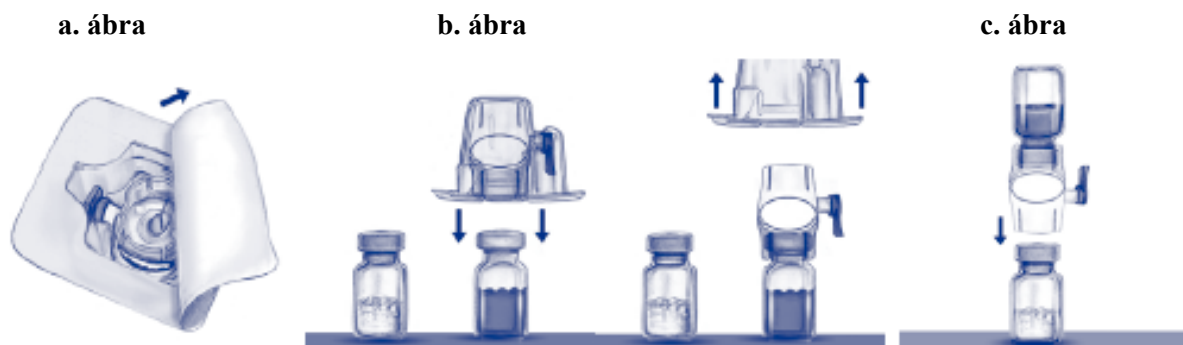
A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

Nem szabad felhasználni az oldatot, ha az zavaros, vagy ha üledék látható benne.

- Az injekció beadásához Luer-lock csatlakozóvéggel ellátott fecskendő szükséges.
- A készítményt a feloldás után három órán belül fel kell használni.
- Feloldás után a készítményt nem szabad visszahűteni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

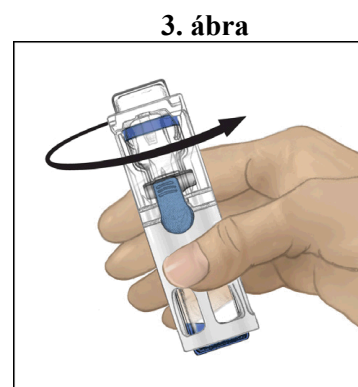
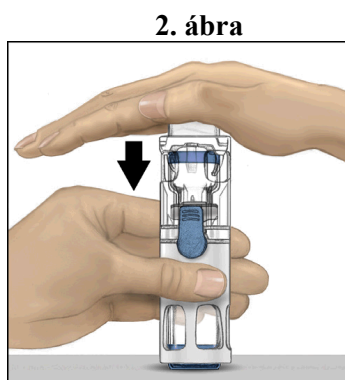
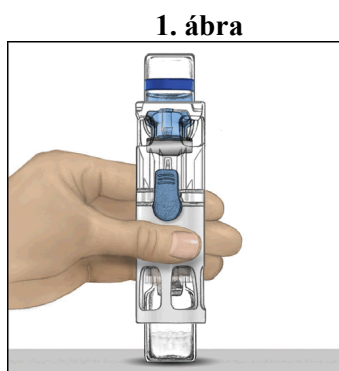
Feloldás a BAXJECT II készülékkel

- A készítmény feloldásához kizárólag a csomagban található steril injekcióhoz való vizet és a feloldáshoz szükséges készüléket szabad használni.
 - Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 - Az aszepszis szabályait be kell tartani.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki az ADVATE port és az oldószeres injekciós üveget a hűtőszekrényből és engedje 15–25 °C-ra melegedni.
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet!
 3. Vegye le a port tartalmazó és az oldószeres injekciós üvegről a zárókupakot.
 4. Az alkoholos tamponnal tisztítsa meg a dugókat. Helyezze az injekciós üvegeket egy sima tiszta felületre.
 5. Bontsa fel a BAXJECT II készülék csomagolását. Úgy húzza le a papírfedelet, hogy ne nyúljon a belsejébe (a. Ábra). Ne vegye ki a készüléket a csomagból. Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 6. Fordítsa meg a csomagot és szűrje be a tiszta műanyag tűt az oldószeres injekciós üveg dugójába. A pereménél fogva húzza le a csomagolást a BAXJECT II készülékről (b. Ábra). Ne vegye le a BAXJET II készülék kék zárókupakját.
 7. Feloldás céljából csak az injekcióhoz való sterilizált víz és a csomagolásban található feloldásra szánt eszköz használható. Fordítsa meg az összeillesztett BAXJECT II készüléket és oldószeres injekciós üveget úgy, hogy az oldószeres injekciós üveg felülre kerüljön. Szűrje be a fehér műanyag tűt az ADVATE por injekciós üvegének dugójába. A kialakult vákuum miatt az oldószer átfolyik az ADVATE por injekciós üvegébe (c. ábra).
 8. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.



Feloldás a BAXJECT III rendszerrel

- Ne használja fel, ha a fedél nem zárja légmentesen a buborékcsoomagolást.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki a hűtőszekrényből a lezárt buborékcsoomagolást (amely tartalmazza a por és az oldószer injekciós üvegét, a feloldórendszerhez gyárilag csatlakoztatva), és hagyja szobahőmérsékletre melegedni (15–25 °C).
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.
 3. A fedél lehúzásával nyissa ki az ADVATE csomagolását. Vegye ki a BAXJECT III rendszert a buborékcsoomagolásból.
 4. Helyezze az ADVATE készítményt sima felületre oly módon, hogy az oldószert tartalmazó injekciós üveg legyen felül (1. ábra). Az oldószert tartalmazó injekciós üveg kék csíkkal van megjelölve. Ne vegye le a kék zárókupakot mindaddig, amíg egy későbbi lépésben erre utasítást nem kap.
 5. Az egyik kezével tartsa meg a BAXJECT III rendszerben lévő ADVATE készítményt, a másik kezével pedig határozottan nyomja le az oldószert tartalmazó injekciós üveget, amíg mindkét injekciós üveg teljesen betolódik a rendszerbe, és az oldószer lefolyik az ADVATE injekciós üvegébe (2. ábra). Ne döntse meg a rendszert, amíg az oldószer teljesen át nem folyt.
 6. Ellenőrizze, hogy az összes oldószer átfolyt-e. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.



Alkalmazás

Az aszepszis szabályait betartva

A parenteralisan alkalmazott gyógyszerek alkalmazása előtt – amennyiben az oldat és a csomagolás lehetővé teszi, – meg kell nézni, hogy tartalmaznak-e szemcsés anyagot. Kizárólag tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni.

1. Vegye le a BAXJECT II készülék / BAXJECT III rendszer kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II készülékhez / BAXJECT III rendszerhez.
2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a a feloldott készítményt a fecskendőbe.
3. Távolítsa el a fecskendőt.
4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tűt. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet nem túllépve, intravénásan kell beadni. Az ADVATE beadása előtt illetve annak ideje alatt ellenőrizni kell a pulzust. Amennyiben a pulzusszám lényegesen szaporábbá válik, az infúziós sebesség csökkentésével vagy az infúzió átmeneti megszakításával a tünetek általában gyorsan megszűnnek (lásd a 4.4 és 4.8 pontot).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Ausztria
medinfoEMEA@takeda.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. március 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A készítmény 1500 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az ADVATE milliliterenként hozzávetőlegesen 300 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz.

A készítmény aktivitását (NE) az Európai Gyógyszerkönyv által előírt kromogén assay-vel határozzák meg. Az ADVATE specifikus aktivitásának értéke körülbelül 4520–11 300 NE/mg protein. Az oktokog alfa (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) egy tisztított fehérje, amely 2332 aminosavat tartalmaz. Kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns technológiával állítják elő. A készítmény előállításakor – a sejtenyészeti folyamat, a tisztítás vagy végső elkészítés során – nem adnak hozzá semmilyen emberi vagy állati eredetű (exogén) fehérjét.

Ismert hatású segédanyagok:

Ez a gyógyszer 0,45 mmol nátriumot (10 mg) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: Fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.
Oldószer: Átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Haemophilia A-ban (öröklött VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél fellépő vérzés kezelésére és megelőzésére. Az ADVATE alkalmazása minden korcsoportban javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében gyakorlott orvos felügyeletével kell végezni, olyan helyen, ahol anaphylaxia esetén azonnal rendelkezésre állnak az újraélesztés feltételei.

Adagolás

A faktor-pótló kezelés adagját és időtartamát a VIII-as faktor hiány súlyosságának, a vérzés helyének és mértékének, illetve a beteg állapotának függvényében kell meghatározni.

A VIII-as faktor egységeinek számát a WHO (Egészségügyi Világszervezet) által a VIII-as faktor termékekre kidolgozott standard szerint Nemzetközi Egységben (NE) határozzák meg.

A VIII-as faktor plazmában kifejtett hatását százalékban (a normális humán plazmához viszonyítva) vagy Nemzetközi Egységben (a plazma VIII-as faktor tartalmára megadott nemzetközi standard szerint) fejezik ki.

Egy Nemzetközi Egységnyi (NE) VIII-as faktor aktivitása megfelel 1 ml normális emberi plazmában található VIII-as faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A szükséges adagot azon az empirikus alapon számítják ki, hogy 1 NE/testtömegkilogramm VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását 2 NE/dl-rel növeli. A szükséges adagolást a következő képlet alapján számítják ki:

$$\text{Szükséges egységek (NE)} = \text{testtömeg (kg)} \times \text{VIII-as faktor szint kívánt emelkedése (\%)} \times 0,5.$$

A következő vérzések esetén a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott plazma aktivitási szintek alá a kezelési időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). Az alábbi 1. sz. táblázat a vérzések és műtétek esetében szolgál útmutatással az adagolás meghatározásához:

1. sz. táblázat: vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolás		
A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
Vérzés		
Korai haemarthros, izom- vagy szájüregi vérzés.	20–40	Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.	30–60	Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.
Életveszélyes vérzések.	60–100	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.
Műtéti beavatkozások		
<i>Kisebb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)	30–60	24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.
<i>Jelentősebb beavatkozások</i>	80–100 (pre- és posztoperatív)	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor-titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A kezelés folyamán az adagok, továbbá az injekciók gyakoriságának meghatározásához ajánlott a VIII-as faktor plazmaszintet pontosan megállapítani. A szubsztitúciós terápia hatását a plazma VIII-as faktor aktivitásának vizsgálatával pontosan ellenőrizni kell, mely különösen a jelentősebb műtéti beavatkozások esetében elengedhetetlen. A különböző betegek másképpen reagálnak a VIII-as faktorra, így *in vivo* körülmények között eltérő VIII-as faktor szint alakulhat ki és más lehet a felezési idő.

Megelőzés

A súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegeknél a vérzés hosszú távú megelőzéséhez szükséges szokásos adag 2-3 naponta testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor.

Gyermekek

A gyermekgyógyászati betegek (0 és 18 éves kor között) szükség szerinti kezelésének adagolása nem tér el a felnőttekétől. 6 évesnél fiatalabb betegeknél hetente 3-4 alkalommal testtömegkilogrammonként 20–50 NE VIII-as faktor alkalmazása javasolt megelőző kezelésként.

Az alkalmazás módja

Az ADVATE injekciót intravénásan kell alkalmazni. Amennyiben a készítmény alkalmazását nem egészségügyi szakember végzi, megfelelő tréning elvégzése szükséges.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a beteg számára kényelmes legyen; az infúzió sebessége maximum 10 ml/min lehet.

Feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, idegen részecskéktől mentes és pH-ja 6,7–7,3 közötti.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az egér- vagy hörcsögfehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység

Az ADVATE esetében beszámoltak allergiás típusú túlérzékenységi reakciókról, többek között anaphylaxiáról is. A készítmény nyomokban egérből és hörcsögből származó fehérjéket tartalmaz. Túlérzékenységi tünetek jelentkezése esetén a betegeknél haladéktalanul meg kell szakítaniuk a kezelést, és orvoshoz kell fordulniuk. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről: urticaria, generalizált urticaria, mellkasi szorítás, sípoló légzés, hypotensio, anaphylaxia.

Sokk esetén a standard sokk-ellenes terápiás eljárásokat kell alkalmazni.

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejeznek ki. Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor expozíciójával arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt

betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerváltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitorszintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

A katéter használatával kapcsolatos fertőzés a kezelés során

Ha centrális vénás kanül behelyezése szükséges, mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, többek között a helyi fertőzések, a bacteraemia és a kanül helyén fellépő thrombosis kockázatát.

A segédanyaggal kapcsolatos megfontolások

Nátrium

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által javasolt 2 g maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát, hogy dokumentálva legyen a beteg és a készítmény gyártási száma közötti kapcsolat.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek az ADVATE-tel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A VIII-as faktorról nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatokon. Figyelembe véve, hogy a haemophilia A ritkán fordul elő nőknél, nincs tapasztalat a VIII-as faktor terhesség ideje alatt való alkalmazására vonatkozóan. Ezért a VIII-as faktort csak abban az esetben szabad alkalmazni terhesség és szoptatás alatt, ha az egyértelműen indokolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ADVATE-tel végzett klinikai vizsgálatokban összesen 418 beteg vett részt (legalább egyszeri ADVATE-expozícióval), és összesen 93 mellékhatást jeleztek. A leggyakrabban fellépett mellékhatás a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) megjelenése, a fejfájás és a láz volt.

Ritkán túlérzékenységi, illetve allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, égő-, csípő érzést az infúzió beadási helyén, hidegrázást, bőrpírt, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotenziót, lethargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorítást, bizsergést, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, ami egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) progrediált.

Egér- és/vagy hörcsögfehérjék elleni antitestek alakulhatnak ki, hozzájuk kapcsolódó túlérzékenységi reakciókkal.

VIII-as faktoral – így például ADVATE-tel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ezen inhibitorok megjelenése elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi 2. számú táblázat azoknak a vizsgált személyeknek az előfordulási gyakoriságát ismerteti, akiknél a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban gyógyszer mellékhatást figyeltek meg. A táblázat a MedDRA rendszer szerinti szervrendszer-csoportosítást és a preferált megnevezések szintjét követi.

A gyakorisági kategóriákat a következő megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. sz. táblázat: Gyógyszer mellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Influenza	Nem gyakori
	Laryngitis	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktorok gátlása (inhibitorok)	Nem gyakori (PTP) ^d Nagyon gyakori (PUP) ^d
	Lymphangitis	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció	Nem ismert
	Túlérzékenység ^c	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
	Szédülés	Nem gyakori
	Emlékezetzavar	Nem gyakori
	Syncope	Nem gyakori
	Tremor	Nem gyakori
	Migrén	Nem gyakori
	Dysgeusia	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szemgyulladás	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívdobogásérzés	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Nem gyakori
	Hőhullám	Nem gyakori
	Sápadtság	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nem gyakori
	Felhasi fájdalom	Nem gyakori
	Hányinger	Nem gyakori
	Hányás	Nem gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Nem gyakori
	Kiütés	Nem gyakori
	Hyperhidrosis	Nem gyakori

2. sz. táblázat: Gyógyszermellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Urticaria	Nem gyakori
	Pyrexia	Gyakori
	Perifériás oedema	Nem gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nem gyakori
	Mellkasi diszkomfort	Nem gyakori
	Hidegrázás	Nem gyakori
	Roszs közérzet	Nem gyakori
	Haematoma az ér megszúrásának helyén	Nem gyakori
	Fáradtság	Nem ismert
	Reakció az injekció helyén	Nem ismert
	Gyengélkedés	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Monocytaszám növekedése	Nem gyakori
	VIII-as alvadási faktor szintje csökkent ^b	Nem gyakori
	Hematokrit csökkenése	Nem gyakori
	Kóros laboratóriumi lelet	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövödmények	A beavatkozás utáni szövödmény	Nem gyakori
	A beavatkozás utáni vérzés	Nem gyakori
	A beavatkozás helyén fellépő reakció	Nem gyakori

- a) Az ADVATE készítményt kapó betegek teljes számából (418) számítva.
- b) A VIII-as véralvadási faktor szintjének váratlan csökkenése egy betegnél fordult elő a műtétet követően folyamatosan adott ADVATE infúzió ideje alatt (a 10–14. posztoperatív napon). A haemostasis mindvégig megtartott volt, illetve a 15. posztoperatív napra a VIII-as faktor plazmaszintje és clearance (kiürülési) rátája egyaránt a megfelelő szintre tért vissza. A folyamatos infúzió, illetve a vizsgálat befejezését követően a VIII-as faktorról szemben kialakuló inhibitorok kimutatására irányuló vizsgálatok eredményei negatívak voltak.
- c) E gyógyszermellékhatás magyarázatát lásd az alábbi pontban.
- d) A gyakoriság az összes VIII-as faktor készítmény klinikai vizsgálatain alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patients) = korábban még nem kezelt betegek.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A gyártási eljárásból eredő maradványanyagok specifikus mellékhatásai

A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták a kínai hörcsög ovárium sejtek fehérjéivel szembeni antitesteket, 3 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 4 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő, klinikai tüneteket azonban nem mutatott. A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták az egér IgG-vel szembeni antitesteket, 10 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 2 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő. Ezek közül négyenél előfordult a vizsgálati gyógyszer több alkalommal történt adása közül néhány egyedi esetben urticaria, viszketés, kiütés és enyhén emelkedett eosinophilszám.

Túlérzékenység

Az allergiás típusú reakciók, többek között az anaphylaxia, szédülés, paraesthesia, kiütés, bőrpír, arcduzzanat, urticaria és pruritus formájában nyilvánultak meg.

Gyermekek

A korábban nem kezelt gyermekeknél az inhibitorok kialakulásán és a kanülök használatával kapcsolatos szövödményeken kívül a klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki életkorra jellemző, a mellékhatásokban mutatózó eltéréseket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktorról történő kezelés során túladagolás tüneteiről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérzéscsillapítók: VIII-as véralvadási faktor. ATC kód: B02BD02.

A VIII-as faktor/von Willebrand faktor komplex két, különböző fiziológiai funkciót ellátó molekulából áll (a VIII-as faktor és a von Willebrand faktor). Az ADVATE rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktort (oktokog alfát), egy olyan glikoproteint tartalmaz, amely biológiailag egyenértékű a humán plazmában található VIII-as faktor glikoproteinnel.

Az oktokog alfa egy glikoprotein, amely 2332 aminosavat tartalmaz, molekulatömege megközelítőleg 280 kD. Vérzékenységben szenvedő betegnél infúzióban alkalmazva az oktokog alfa a vérkeringésben található endogén von Willebrand faktorhoz kötődik. Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX-es faktor kofaktoraként viselkedik, és felgyorsítja a X-es faktor aktivált faktorrá való átalakítását. Az aktivált X-es faktor a prothrombint thrombinná alakítja át. Ezután a thrombin a fibrinogént fibrinné alakítja át, ami lehetővé teszi a véralvadást. A haemophilia A nemhez kötődő örökletes véralvadási zavar, amely a VIII-as faktor csökkent aktivitásában nyilvánul meg, amely az ízületek, izmok és belső szervek súlyos vérzéséhez vezet; a vérzés spontán vagy balesetek és műtéti beavatkozások következtében léphet fel. A faktorpótló kezelés hatására emelkedik a VIII-as faktor plazmaszintje, ami lehetővé teszi a VIII-as faktorhiány ideiglenes pótlását és a vérzékenység csökkentését.

Az inhibitorokkal rendelkező betegek esetén immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat gyűjtöttek. A korábban nem kezelt betegeket tanulmányozó 060103. számú vizsgálat egyik alvizsgálatában 11, korábban nem kezelt betegnél dokumentáltak immuntolerancia indukció kezelést. Immuntolerancia indukció miatt kezelt 30 gyermekgyógyászati beteg adatainak retrospektív áttekintése történt meg (a 060703. számú vizsgálatban). Egy beavatkozással nem járó, prospektív, nyilvántartás (PASS-INT-004) keretében 44 gyermekgyógyászati és felnőtt beteg esetében dokumentáltak immuntolerancia indukciót, akik közül 36 személy teljesítette az immuntolerancia indukció kezelést. Az adatok azt mutatják, hogy immuntolerancia elérhető.

A 060201. számú vizsgálatban 53, korábban kezelt betegnél kétféle hosszú távú megelőző kezelési sémát hasonlítottak össze: az egyik séma egy személyre szabott, farmakokinetikailag irányított adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–80 NE VIII-as faktor, 72 ± 6 órás időközökkel, $n = 23$), a másik séma pedig standard megelőzési adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor, 48 ± 6 órás időközökkel, $n = 30$). A farmakokinetikailag irányított adagolási rend (egy konkrét képlet alapján) azt célozta, hogy a VIII-as faktor minimumszintje legalább 1%-os maradjon az adagok közötti 72 órás időszakokban. Az ebből a vizsgálatból származó adatok azt mutatják, hogy a kétféle megelőzési adagolási rend összehasonlítható volt a vérzési arányok csökkenésének tekintetében.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ADVATE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a következő indikációkban: haemophilia A (veleszületett VIII-as faktor deficiencia), „immuntolerancia indukció (ITI) olyan haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél, akiknél VIII-as faktor elleni antitestek alakultak ki”, valamint „vérzések kezelése és megelőzése haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél” (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ADVATE-tel kapcsolatos farmakokinetikai vizsgálatokat korábban kezelt súlyos és mérsékelt súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 2% vagy annál kevesebb) szenvedő betegeken végezték. A plazmavizsgálatokat, melyekben egyfázisú véralvadási próbát alkalmaztak, egy központi laboratóriumban végezték.

Összesen 195, súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb) szenvedő betegtől származnak a farmakokinetikai paraméterek, amelyek bekerültek a protokoll szerinti farmakokinetikai analízis készletbe. A farmakokinetikai paraméterek összegzésére elemzési kategóriákat használtak: kisgyermek (1 hónapostól 2 éves korig), gyermek (2 -től 5 éves korig), idősebb gyermek (5 -től 12 éves korig), serdülő (12-től 18 éves korig), felnőtt (18 éves és idősebb), az életkort a farmakokinetikai infúzió beadásának időpontjában vették fel.

3.sz. táblázat: Az ADVATE farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása életkori csoportonként, súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek körében (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb)					
Paraméter (átlag ± szórás [SD])	Kisgyermekek (n=5)	Gyermekek (n=30)	Idősebb gyermekek (n=18)	Serdülők (n=33)	Felnőttek (n=109)
Teljes AUC (NE*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigált növekményes faktorszint-emelkedés C _{max} -nál (NE/dl per NE/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Felezési idő (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximális plazmakoncentráció az infúzió után (NE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Átlagos tartózkodási idő (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Kiszámítása: (C_{max} – a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint) osztva az adaggal (mely NE/kg-ban van kifejezve), ahol C_{max} a VIII-as faktor infúzió után mért maximális szintje.

Az ADVATE biztonságossága és vérzéscsillapítási hatásossága gyermekek esetében hasonló volt a felnőtt betegeknél megfigyeltekhez. A fiatal gyermekekben (6 év alattiak) részben a magasabb testtömegre (kg) vetített plazmatérfogatuk miatt a korrigált faktorszint-emelkedés (*adjusted recovery*) és a terminális felezési idő (t_{1/2}) mintegy 20%-kal alacsonyabb volt, mint felnőtteknél.

A korábban nem kezelt betegek esetében jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut toxicitási, ismételt dózistoxicitási, helyi toxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Mannitol
Nátrium-klorid
Hisztidin
Trehalóz
Kalcium-klorid
Trometamol
Poliszorbát 80
Redukált glutation

Oldószer

Steril, injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel és oldószerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldás után mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Azonban kimutatták, hogy a készítmény 25°C-on tárolva 3 órán át kémiai és fizikailag stabil marad.

A lejárati idő alatt a készítmény egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. A szobahőmérsékleten való 6 hónapos tárolás lejárati idejét fel kell jegyezni a gyógyszer dobozában. A készítmény nem tárolható újra hűtőszekrényben.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

ADVATE, BAXJECT II készülékkel: A fénytől való védelem érdekében a készítmény injekciós üvegét tartsa a dobozában.

ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: A fénytől való védelem érdekében a lezárt buborékcsoomagolást tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Mind a port tartalmazó, mind az 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg I. típusú üvegből készült, klórbutil vagy brómbutil gumidugóval lezárva. A készítmény az alábbi kiszerelések valamelyikében kerül forgalomba:

- ADVATE, BAXJECT II készülékkel: Az egyes csomagok egy darab port tartalmazó injekciós üveget, egy darab 5 ml-es oldószertes injekciós üveget és egy, az injekció feloldásához szükséges készüléket (BAXJECT II) tartalmaznak.
- ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: Az egyes csomagok egy felhasználásra kész BAXJECT III rendszert tartalmaznak légmentesen lezárt buborékcsoomagolásban (a port tartalmazó és az 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg gyárilag rá van csatlakoztatva a feloldórendszerre).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az ADVATE-et a készítmény feloldása után intravénásan kell alkalmazni.

Az elkészített oldatot meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e idegen részecskéket, és/vagy nincs-e elszíneződve.

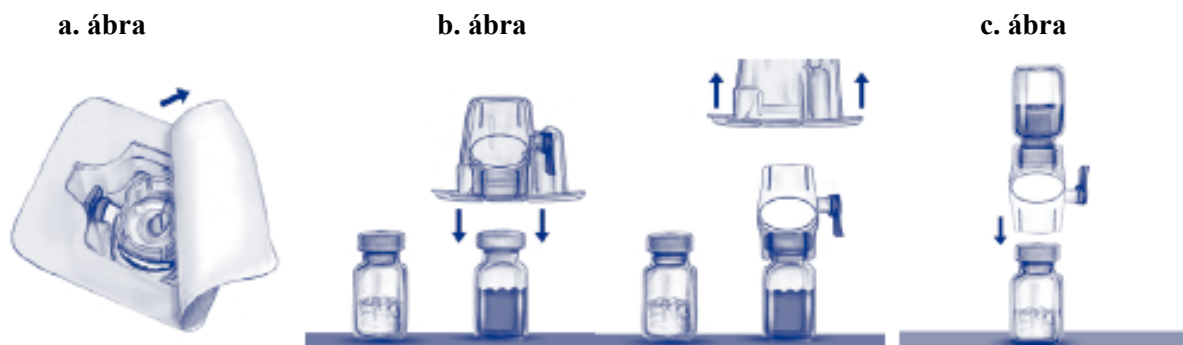
A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

Nem szabad felhasználni az oldatot, ha az zavaros, vagy ha üledék látható benne.

- Az injekció beadásához Luer-lock csatlakozóvéggel ellátott fecskendő szükséges.
- A készítményt a feloldás után három órán belül fel kell használni.
- Feloldás után a készítményt nem szabad visszahűteni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

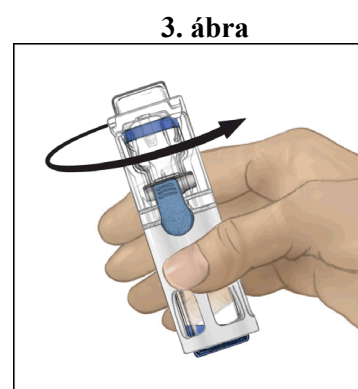
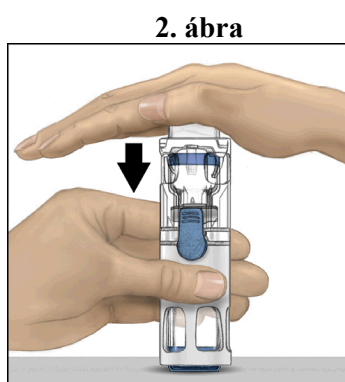
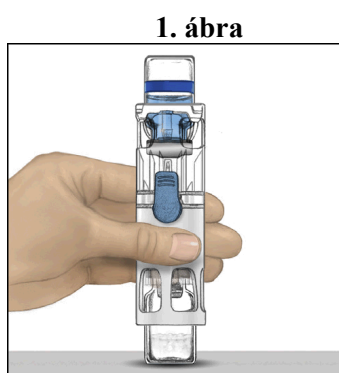
Feloldás a BAXJECT II készülékkel

- A készítmény feloldásához kizárólag a csomagban található steril injekcióhoz való vizet és a feloldáshoz szükséges készüléket szabad használni.
 - Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 - Az aszeptizis szabályait be kell tartani.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki az ADVATE port és az oldószeres injekciós üveget a hűtőszekrényből és engedje 15–25 °C-ra melegedni.
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet!
 3. Vegye le a port tartalmazó és az oldószeres injekciós üvegről a zárókupakot.
 4. Az alkoholos tamponnal tisztítsa meg a dugókat. Helyezze az injekciós üvegeket egy sima tiszta felületre.
 5. Bontsa fel a BAXJECT II készülék csomagolását. Úgy húzza le a papírfedelet, hogy ne nyúljon a belsejébe (a. Ábra). Ne vegye ki a készüléket a csomagból. Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 6. Fordítsa meg a csomagot és szűrje be a tiszta műanyag tűt az oldószeres injekciós üveg dugójába. A pereménél fogva húzza le a csomagolást a BAXJECT II készülékről (b. Ábra). Ne vegye le a BAXJET II készülék kék zárókupakját.
 7. Feloldás céljából csak az injekcióhoz való sterilizált víz és a csomagolásban található feloldásra szánt eszköz használható. Fordítsa meg az összeillesztett BAXJECT II készüléket és oldószeres injekciós üveget úgy, hogy az oldószeres injekciós üveg felülre kerüljön. Szűrje be a fehér műanyag tűt az ADVATE por injekciós üvegének dugójába. A kialakult vákuum miatt az oldószer átfolyik az ADVATE por injekciós üvegébe (c. ábra).
 8. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.



Feloldás a BAXJECT III rendszerrel

- Ne használja fel, ha a fedél nem zárja légmentesen a buborékcsoomagolást.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki a hűtőszekrényből a lezárt buborékcsoomagolást (amely tartalmazza a por és az oldószer injekciós üvegét, a feloldórendszerhez gyárilag csatlakoztatva), és hagyja szobahőmérsékletre melegedni (15–25 °C).
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.
 3. A fedél lehúzásával nyissa ki az ADVATE csomagolását. Vegye ki a BAXJECT III rendszert a buborékcsoomagolásból.
 4. Helyezze az ADVATE készítményt sima felületre oly módon, hogy az oldószert tartalmazó injekciós üveg legyen felül (1. ábra). Az oldószert tartalmazó injekciós üveg kék csíkkal van megjelölve. Ne vegye le a kék zárókupakot mindaddig, amíg egy későbbi lépésben erre utasítást nem kap.
 5. Az egyik kezével tartsa meg a BAXJECT III rendszerben lévő ADVATE készítményt, a másik kezével pedig határozottan nyomja le az oldószert tartalmazó injekciós üveget, amíg mindkét injekciós üveg teljesen betolódik a rendszerbe, és az oldószer lefolyik az ADVATE injekciós üvegébe (2. ábra). Ne döntse meg a rendszert, amíg az oldószer teljesen át nem folyt.
 6. Ellenőrizze, hogy az összes oldószer átfolyt-e. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.



Alkalmazás

Az aszepszis szabályait betartva

A parenteralisan alkalmazott gyógyszerek alkalmazása előtt – amennyiben az oldat és a csomagolás lehetővé teszi, – meg kell nézni, hogy tartalmazznak-e szemcsés anyagot. Kizárólag tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni.

1. Vegye le a BAXJECT II készülék / BAXJECT III rendszer kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II készülékhez / BAXJECT III rendszerhez.
2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a feloldott készítményt a fecskendőbe.
3. Távolítsa el a fecskendőt.
4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tűt. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet nem túllépve, intravénásan kell beadni. Az ADVATE beadása előtt illetve annak ideje alatt ellenőrizni kell a pulzust. Amennyiben a pulzusszám lényegesen szaporábbá válik, az infúziós sebesség csökkentésével vagy az infúzió átmeneti megszakításával a tünetek általában gyorsan megszűnnek (lásd a 4.4 és 4.8 pontot).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Ausztria
medinfoEMEA@takeda.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. március 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A készítmény 2000 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az ADVATE milliliterenként hozzávetőlegesen 400 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz.

A készítmény aktivitását (NE) az Európai Gyógyszerkönyv által előírt kromogén assay-vel határozzák meg. Az ADVATE specifikus aktivitásának értéke körülbelül 4520–11 300 NE/mg protein.

Az oktokog alfa (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) egy tisztított fehérje, amely 2332 aminosavat tartalmaz. Kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns technológiával állítják elő. A készítmény előállításakor – a sejtenyészeti folyamat, a tisztítás vagy végső elkészítés során – nem adnak hozzá semmilyen emberi vagy állati eredetű (exogén) fehérjét.

Ismert hatású segédanyagok:

Ez a gyógyszer 0,45 mmol nátriumot (10 mg) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: Fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.

Oldószer: Átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Haemophilia A-ban (öröklött VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél fellépő vérzés kezelésére és megelőzésére. Az ADVATE alkalmazása minden korcsoportban javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében gyakorlott orvos felügyeletével kell végezni, olyan helyen, ahol anaphylaxia esetén azonnal rendelkezésre állnak az újraélesztés feltételei.

Adagolás

A faktor-pótló kezelés adagját és időtartamát a VIII-as faktor hiány súlyosságának, a vérzés helyének és mértékének, illetve a beteg állapotának függvényében kell meghatározni.

A VIII-as faktor egységeinek számát a WHO (Egészségügyi Világszervezet) által a VIII-as faktor termékekre kidolgozott standard szerint Nemzetközi Egységben (NE) határozzák meg.

A VIII-as faktor plazmában kifejtett hatását százalékban (a normális humán plazmához viszonyítva) vagy Nemzetközi Egységben (a plazma VIII-as faktor tartalmára megadott nemzetközi standard szerint) fejezik ki.

Egy Nemzetközi Egységnyi (NE) VIII-as faktor aktivitása megfelel 1 ml normális emberi plazmában található VIII-as faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A szükséges adagot azon az empirikus alapon számítják ki, hogy 1 NE/testtömegkilogramm VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását 2 NE/dl-rel növeli. A szükséges adagolást a következő képlet alapján számítják ki:

$$\text{Szükséges egységek (NE)} = \text{testtömeg (kg)} \times \text{VIII-as faktor szint kívánt emelkedése (\%)} \times 0,5.$$

A következő vérzések esetén a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott plazma aktivitási szintek alá a kezelési időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). Az alábbi 1. sz. táblázat a vérzések és műtétek esetében szolgál útmutatással az adagolás meghatározásához:

1. sz. táblázat: vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolás		
A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
Vérzés		
Korai haemarthros, izom- vagy szájuégi vérzés.	20–40	Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.	30–60	Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.
Életveszélyes vérzések.	60–100	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.
Műtéti beavatkozások		
<i>Kisebb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)	30–60	24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.
<i>Jelentősebb beavatkozások</i>	80–100 (pre- és posztoperatív)	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor-titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A kezelés folyamán az adagok, továbbá az injekciók gyakoriságának meghatározásához ajánlott a VIII-as faktor plazmaszintet pontosan megállapítani. A szubsztitúciós terápia hatását a plazma VIII-as faktor aktivitásának vizsgálatával pontosan ellenőrizni kell, mely különösen a jelentősebb műtéti beavatkozások esetében elengedhetetlen. A különböző betegek másképpen reagálnak

a VIII-as faktorra, így *in vivo* körülmények között eltérő VIII-as faktor szint alakulhat ki és más lehet a felezési idő.

Megelőzés

A súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegeknél a vérzés hosszú távú megelőzéséhez szükséges szokásos adag 2-3 naponta testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor.

Gyermekek

A gyermekgyógyászati betegek (0 és 18 éves kor között) szükség szerinti kezelésének adagolása nem tér el a felnőttekétől. 6 évesnél fiatalabb betegeknél hetente 3-4 alkalommal testtömegkilogrammonként 20–50 NE VIII-as faktor alkalmazása javasolt megelőző kezelésként.

Az alkalmazás módja

Az ADVATE injekciót intravénásan kell alkalmazni. Amennyiben a készítmény alkalmazását nem egészségügyi szakember végzi, megfelelő tréning elvégzése szükséges.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a beteg számára kényelmes legyen; az infúzió sebessége maximum 10 ml/min lehet.

Feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, idegen részecskéktől mentes és pH-ja 6,7–7,3 közötti.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az egér- vagy hörcsögfehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység

Az ADVATE esetében beszámoltak allergiás típusú túlérzékenységi reakciókról, többek között anaphylaxiáról is. A készítmény nyomokban egérből és hörcsögből származó fehérjét tartalmaz. Túlérzékenységi tünetek jelentkezése esetén a betegeknek haladéktalanul meg kell szakítaniuk a kezelést, és orvoshoz kell fordulniuk. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről: urticaria, generalizált urticaria, mellkasi szorítás, sípoló légzés, hypotensio, anaphylaxia.

Sokk esetén a standard sokk-ellenes terápiás eljárásokat kell alkalmazni.

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejeznek ki.

Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor expozíciójával arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerváltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitor szintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

A katéter használatával kapcsolatos fertőzés a kezelés során

Ha centrális vénás kanül behelyezése szükséges, mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, többek között a helyi fertőzések, a bacteraemia és a kanül helyén fellépő thrombosis kockázatát.

A segédanyaggal kapcsolatos megfontolások

Nátrium

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által javasolt 2 g maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát, hogy dokumentálva legyen a beteg és a készítmény gyártási száma közötti kapcsolat.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek az ADVATE-tel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A VIII-as faktorról nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatokon. Figyelembe véve, hogy a haemophilia A ritkán fordul elő nőknél, nincs tapasztalat a VIII-as faktor terhesség ideje alatt való alkalmazására vonatkozóan. Ezért a VIII-as faktort csak abban az esetben szabad alkalmazni terhesség és szoptatás alatt, ha az egyértelműen indokolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ADVATE-tel végzett klinikai vizsgálatokban összesen 418 beteg vett részt (legalább egyszeri ADVATE-expozícióval), és összesen 93 mellékhatást jeleztek. A leggyakrabban fellépett mellékhatás a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) megjelenése, a fejfájás és a láz volt.

Ritkán túlérzékenységi, illetve allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, égő-, csípő érzést az infúzió beadási helyén, hidegrázást, bőrpírt, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotenziót, lethargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorítást, bizsergést, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, ami egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) progreddiált.

Egér- és/vagy hörcsögfehérjék elleni antitestek alakulhatnak ki, hozzájuk kapcsolódó túlérzékenységi reakciókkal.

VIII-as faktorra – így például ADVATE-tel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ezen inhibitorok megjelenése elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi 2. számú táblázat azoknak a vizsgált személyeknek az előfordulási gyakoriságát ismerteti, akiknél a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban gyógyszer mellékhatást figyeltek meg. A táblázat a MedDRA rendszer szerinti szervrendszer-csoportosítást és a preferált megnevezések szintjét követi.

A gyakorisági kategóriákat a következő megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. sz. táblázat: Gyógyszer mellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Influenza	Nem gyakori
	Laryngitis	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktorok gátlása (inhibitorok)	Nem gyakori (PTP) ^d Nagyon gyakori (PUP) ^d
	Lymphangitis	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció	Nem ismert
	Túlérzékenység ^c	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
	Szédülés	Nem gyakori
	Emlékezet zavar	Nem gyakori
	Syncope	Nem gyakori
	Tremor	Nem gyakori
	Migrén	Nem gyakori
	Dysgeusia	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szemgyulladás	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívdobogásérzés	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Nem gyakori
	Hőhullám	Nem gyakori
	Sápadtság	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nem gyakori
	Felhasi fájdalom	Nem gyakori
	Hányinger	Nem gyakori
	Hányás	Nem gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Nem gyakori
	Kiütés	Nem gyakori
	Hyperhidrosis	Nem gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Gyakori
	Perifériás oedema	Nem gyakori

2. sz. táblázat: Gyógyszermellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
	Mellkasi fájdalom	Nem gyakori
	Mellkasi diszkomfort	Nem gyakori
	Hidegrázás	Nem gyakori
	Roszs közérzet	Nem gyakori
	Haematoma az ér megszúrásának helyén	Nem gyakori
	Fáradtság	Nem ismert
	Reakció az injekció helyén	Nem ismert
	Gyengélkedés	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Monocytaszám növekedése	Nem gyakori
	VIII-as alvadási faktor szintje csökkent ^b	Nem gyakori
	Hematokrit csökkenése	Nem gyakori
	Kóros laboratóriumi lelet	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	A beavatkozás utáni szövődmény	Nem gyakori
	A beavatkozás utáni vérzés	Nem gyakori
	A beavatkozás helyén fellépő reakció	Nem gyakori

- a) Az ADVATE készítményt kapó betegek teljes számából (418) számítva.
- b) A VIII-as véralvadási faktor szintjének váratlan csökkenése egy betegnél fordult elő a műtétet követően folyamatosan adott ADVATE infúzió ideje alatt (a 10–14. posztoperatív napon). A haemostasis mindvégig megtartott volt, illetve a 15. posztoperatív napra a VIII-as faktor plazmaszintje és clearance (kiürülési) rátája egyaránt a megfelelő szintre tért vissza. A folyamatos infúzió, illetve a vizsgálat befejezését követően a VIII-as faktorra szemben kialakuló inhibitorok kimutatására irányuló vizsgálatok eredményei negatívak voltak.
- c) E gyógyszermellékhatás magyarázatát lásd az alábbi pontban.
- d) A gyakoriság az összes VIII-as faktor készítmény klinikai vizsgálatain alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patients) = korábban még nem kezelt betegek.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A gyártási eljárásból eredő maradványanyagok specifikus mellékhatásai

A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták a kínai hörcsög ovárium sejtek fehérjéivel szembeni antitesteket, 3 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 4 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő, klinikai tüneteket azonban nem mutatott. A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták az egér IgG-vel szembeni antitesteket, 10 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 2 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő. Ezek közül négyenél előfordult a vizsgálati gyógyszer több alkalommal történt adása közül néhány egyedi esetben urticaria, viszketés, kiütés és enyhén emelkedett eosinophilszám.

Túlérzékenység

Az allergiás típusú reakciók, többek között az anaphylaxia, szédülés, paraesthesia, kiütés, bőrpír, arcduzzanat, urticaria és pruritus formájában nyilvánultak meg.

Gyermekek

A korábban nem kezelt gyermekeknél az inhibitorok kialakulásán és a kanulók használatával kapcsolatos szövődmények kivül a klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki életkorra jellemző, a mellékhatásokban mutatkozó eltéréseket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktorról történő kezelés során túladagolás tüneteiről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérzéscsillapítók: VIII-as véralvadási faktor. ATC kód: B02BD02.

A VIII-as faktor/von Willebrand faktor komplex két, különböző fiziológiai funkciót ellátó molekulából áll (a VIII-as faktor és a von Willebrand faktor). Az ADVATE rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktort (oktokog alfát), egy olyan glikoproteint tartalmaz, amely biológiailag egyenértékű a humán plazmában található VIII-as faktor glikoproteinnel.

Az oktokog alfa egy glikoprotein, amely 2332 aminosavat tartalmaz, molekulatömege megközelítőleg 280 kD. Vérzékenységben szenvedő betegnél infúzióban alkalmazva az oktokog alfa a vérkeringésben található endogén von Willebrand faktorhoz kötődik. Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX-es faktor kofaktoraként viselkedik, és felgyorsítja a X-es faktor aktivált faktorrá való átalakítását. Az aktivált X-es faktor a prothrombint thrombinná alakítja át. Ezután a thrombin a fibrinogént fibrinné alakítja át, ami lehetővé teszi a véralvadást. A haemophilia A nemhez kötődő örökletes véralvadási zavar, amely a VIII-as faktor csökkent aktivitásában nyilvánul meg, amely az ízületek, izmok és belső szervek súlyos vérzéséhez vezet; a vérzés spontán vagy balesetek és műtéti beavatkozások következtében léphet fel. A faktorpótló kezelés hatására emelkedik a VIII-as faktor plazmaszintje, ami lehetővé teszi a VIII-as faktorhiány ideiglenes pótlását és a vérzékenység csökkentését.

Az inhibitorokkal rendelkező betegek esetén immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat gyűjtöttek. A korábban nem kezelt betegeket tanulmányozó 060103. számú vizsgálat egyik alvizsgálatában 11, korábban nem kezelt betegnél dokumentáltak immuntolerancia indukció kezelést. Immuntolerancia indukció miatt kezelt 30 gyermekgyógyászati beteg adatainak retrospektív áttekintése történt meg (a 060703. számú vizsgálatban). Egy beavatkozással nem járó, prospektív, nyilvántartás (PASS-INT-004) keretében 44 gyermekgyógyászati és felnőtt beteg esetében dokumentáltak immuntolerancia indukciót, akik közül 36 személy teljesítette az immuntolerancia indukció kezelést. Az adatok azt mutatják, hogy immuntolerancia elérhető.

A 060201. számú vizsgálatban 53, korábban kezelt betegnél kétféle hosszú távú megelőző kezelési sémát hasonlítottak össze: az egyik séma egy személyre szabott, farmakokinetikailag irányított adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–80 NE VIII-as faktor, 72 ± 6 órás időközökkel, $n = 23$), a másik séma pedig standard megelőzési adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor, 48 ± 6 órás időközökkel, $n = 30$). A farmakokinetikailag irányított adagolási rend (egy konkrét képlet alapján) azt célozta, hogy a VIII-as faktor minimumszintje legalább 1%-os maradjon az adagok közötti 72 órás időszakokban. Az ebből a vizsgálatból származó adatok azt mutatják, hogy a kétféle megelőzési adagolási rend összehasonlítható volt a vérzési arányok csökkenésének tekintetében.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ADVATE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a következő indikációkban: haemophilia A (veleszületett VIII-as faktor deficiencia), „immuntolerancia indukció (ITI) olyan haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél, akiknél VIII-as faktor elleni antitestek alakultak ki”, valamint „vérzések kezelése és megelőzése haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél” (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ADVATE-tel kapcsolatos farmakokinetikai vizsgálatokat korábban kezelt súlyos és mérsékelt súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 2% vagy annál kevesebb) szenvedő betegeken végezték. A plazmavizsgálatokat, melyekben egyfázisú véralvadási próbát alkalmaztak, egy központi laboratóriumban végezték.

Összesen 195, súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb) szenvedő betegektől származnak a farmakokinetikai paraméterek, amelyek bekerültek a protokoll szerinti farmakokinetikai analízis készletbe. A farmakokinetikai paraméterek összegzésére elemzési kategóriákat használtak: kisgyermek (1 hónapostól 2 éves korig), gyermek (2 -től 5 éves korig), idősebb gyermek (5 -től 12 éves korig), serdülő (12-től 18 éves korig), felnőtt (18 éves és idősebb), az életkort a farmakokinetikai infúzió beadásának időpontjában vették fel.

3.sz. táblázat: Az ADVATE farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása életkori csoportonként, súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek körében (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb)					
Paraméter (átlag ± szórás [SD])	Kisgyermekek (n=5)	Gyermekek (n=30)	Idősebb gyermekek (n=18)	Serdülők (n=33)	Felnőttek (n=109)
Teljes AUC (NE*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigált növekményes faktorszint-emelkedés C _{max} -nál (NE/dl per NE/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Felezési idő (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximális plazmakoncentráció az infúzió után (NE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Átlagos tartózkodási idő (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Kiszámítása: (C_{max} – a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint) osztva az adaggal (mely NE/kg-ban van kifejezve), ahol C_{max} a VIII-as faktor infúzió után mért maximális szintje.

Az ADVATE biztonságossága és vérzéscsillapítási hatásossága gyermekek esetében hasonló volt a felnőtt betegeknél megfigyeltekhez. A fiatal gyermekekben (6 év alattiak) részben a magasabb testtömegre (kg) vetített plazmatérfogatuk miatt a korrigált faktorszint-emelkedés (*adjusted recovery*) és a terminális felezési idő (t_{1/2}) mintegy 20%-kal alacsonyabb volt, mint felnőtteknél.

A korábban nem kezelt betegek esetében jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut toxicitási, ismételt dózistoxicitási, helyi toxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Mannitol
Nátrium-klorid
Hisztidin
Trehalóz
Kalcium-klorid
Trometamol
Poliszorbát 80
Redukált glutation

Oldószer

Steril, injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel és oldószerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldás után mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Azonban kimutatták, hogy a készítmény 25°C-on tárolva 3 órán át kémiai és fizikailag stabil marad.

A lejárati idő alatt a készítmény egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. A szobahőmérsékleten való 6 hónapos tárolás lejárati idejét fel kell jegyezni a gyógyszer dobozában. A készítmény nem tárolható újra hűtőszekrényben.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

ADVATE, BAXJECT II készülékkel: A fénytől való védelem érdekében a készítmény injekciós üvegét tartsa a dobozában.

ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: A fénytől való védelem érdekében a lezárt buborékcsomagolást tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Mind a port tartalmazó, mind az 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg I. típusú üvegből készült, klórbutil vagy brómbutil gumidugóval lezárva. A készítmény az alábbi kiszerelések valamelyikében kerül forgalomba:

- ADVATE, BAXJECT II készülékkel: Az egyes csomagok egy darab port tartalmazó injekciós üveget, egy darab 5 ml-es oldószeres injekciós üveget és egy, az injekció feloldásához szükséges készüléket (BAXJECT II) tartalmaznak.
- ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: Az egyes csomagok egy felhasználásra kész BAXJECT III rendszert tartalmaznak légmentesen lezárt buborékcsomagolásban (a port

tartalmazó és az 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg gyárilag rá van csatlakoztatva a feloldórendszerre).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az ADVATE-et a készítmény feloldása után intravénásan kell alkalmazni.

Az elkészített oldatot meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e idegen részecskéket, és/vagy nincs-e elszíneződve.

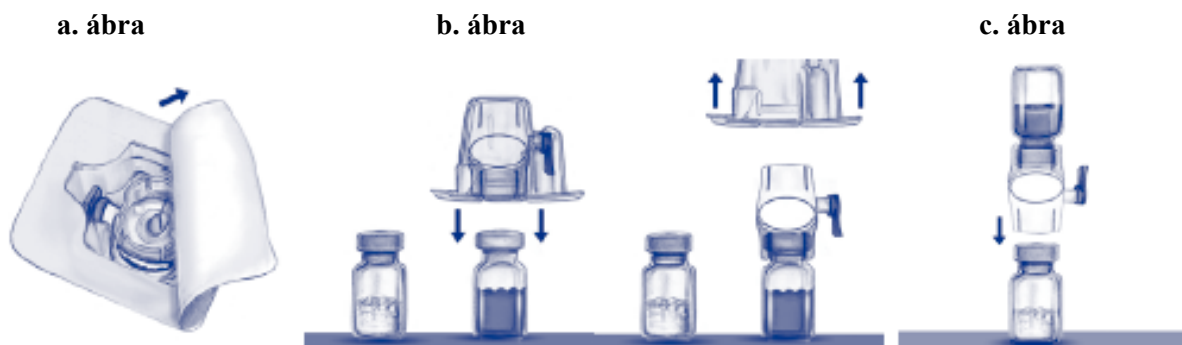
A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

Nem szabad felhasználni az oldatot, ha az zavaros, vagy ha üledék látható benne.

- Az injekció beadásához Luer-lock csatlakozóvéggel ellátott fecskendő szükséges.
- A készítményt a feloldás után három órán belül fel kell használni.
- Feloldás után a készítményt nem szabad visszahűteni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

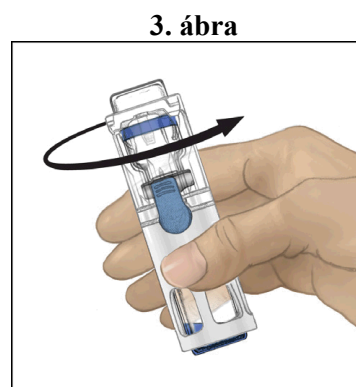
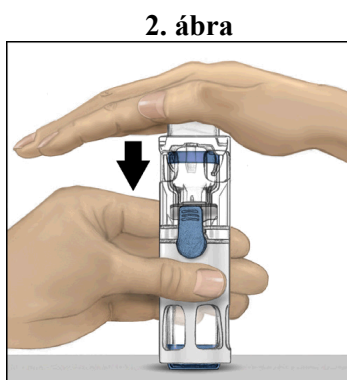
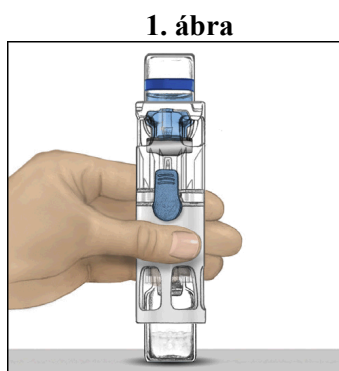
Feloldás a BAXJECT II készülékkel

- A készítmény feloldásához kizárólag a csomagban található steril injekcióhoz való vizet és a feloldáshoz szükséges készüléket szabad használni.
 - Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 - Az aszeptis szabályait be kell tartani.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki az ADVATE port és az oldószeres injekciós üveget a hűtőszekrényből és engedje 15–25 °C-ra melegedni.
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet!
 3. Vegye le a port tartalmazó és az oldószeres injekciós üvegről a zárókupakot.
 4. Az alkoholos tamponnal tisztítsa meg a dugókat. Helyezze az injekciós üvegeket egy sima tiszta felületre.
 5. Bontsa fel a BAXJECT II készülék csomagolását. Úgy húzza le a papírfedelet, hogy ne nyúljon a belsejébe (a. Ábra). Ne vegye ki a készüléket a csomagból. Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 6. Fordítsa meg a csomagot és szűrje be a tiszta műanyag tűt az oldószeres injekciós üveg dugójába. A pereménél fogva húzza le a csomagolást a BAXJECT II készülékről (b. Ábra). Ne vegye le a BAXJET II készülék kék zárókupakját.
 7. Feloldás céljából csak az injekcióhoz való sterilizált víz és a csomagolásban található feloldásra szánt eszköz használható. Fordítsa meg az összeillesztett BAXJECT II készüléket és oldószeres injekciós üveget úgy, hogy az oldószeres injekciós üveg felülre kerüljön. Szűrje be a fehér műanyag tűt az ADVATE por injekciós üvegének dugójába. A kialakult vakuum miatt az oldószert átfolyik az ADVATE por injekciós üvegébe (c. ábra).
 8. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.



Feloldás a BAXJECT III rendszerrel

- Ne használja fel, ha a fedél nem zárja légmentesen a buborékcsoomagolást.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki a hűtőszekrényből a lezárt buborékcsoomagolást (amely tartalmazza a por és az oldószer injekciós üvegét, a feloldórendszerhez gyárilag csatlakoztatva), és hagyja szobahőmérsékletre melegedni (15–25 °C).
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.
 3. A fedél lehúzásával nyissa ki az ADVATE csomagolását. Vegye ki a BAXJECT III rendszert a buborékcsoomagolásból.
 4. Helyezze az ADVATE készítményt sima felületre oly módon, hogy az oldószert tartalmazó injekciós üveg legyen felül (1. ábra). Az oldószert tartalmazó injekciós üveg kék csíkkal van megjelölve. Ne vegye le a kék zárókupakot mindaddig, amíg egy későbbi lépésben erre utasítást nem kap.
 5. Az egyik kezével tartsa meg a BAXJECT III rendszerben lévő ADVATE készítményt, a másik kezével pedig határozottan nyomja le az oldószert tartalmazó injekciós üveget, amíg mindkét injekciós üveg teljesen betolódik a rendszerbe, és az oldószer lefolyik az ADVATE injekciós üvegébe (2. ábra). Ne döntse meg a rendszert, amíg az oldószer teljesen át nem folyt.
 6. Ellenőrizze, hogy az összes oldószer átfolyt-e. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.



Alkalmazás

Az aszeptikus szabályait betartva

A parenteralisan alkalmazott gyógyszerek alkalmazása előtt – amennyiben az oldat és a csomagolás lehetővé teszi, – meg kell nézni, hogy tartalmaznak-e szemcsés anyagot. Kizárólag tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni.

1. Vegye le a BAXJECT II készülék / BAXJECT III rendszer kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II készülékhez / BAXJECT III rendszerhez.
2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a feloldott készítményt a fecskendőbe.
3. Távolítsa el a fecskendőt.
4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tűt. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet nem túllépve, intravénásan kell beadni. Az ADVATE beadása előtt illetve annak ideje alatt ellenőrizni kell a pulzust. Amennyiben a pulzusszám lényegesen szaporábbá válik, az infúziós sebesség csökkentésével vagy az infúzió átmeneti megszakításával a tünetek általában gyorsan megszűnnek (lásd a 4.4 és 4.8 pontot).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Ausztria
medinfoEMEA@takeda.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. március 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A készítmény 3000 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az ADVATE milliliterenként hozzávetőlegesen 600 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz.

A készítmény aktivitását (NE) az Európai Gyógyszerkönyv által előírt kromogén assay-vel határozzák meg. Az ADVATE specifikus aktivitásának értéke körülbelül 4520–11 300 NE/mg protein. Az oktokog alfa (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) egy tisztított fehérje, amely 2332 aminosavat tartalmaz. Kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns technológiával állítják elő. A készítmény előállításakor – a sejtenyészeti folyamat, a tisztítás vagy végső elkészítés során – nem adnak hozzá semmilyen emberi vagy állati eredetű (exogén) fehérjét.

Ismert hatású segédanyagok:

Ez a gyógyszer 0,45 mmol nátriumot (10 mg) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: Fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.
Oldószer: Átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Haemophilia A-ban (öröklött VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél fellépő vérzés kezelésére és megelőzésére. Az ADVATE alkalmazása minden korcsoportban javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében gyakorlott orvos felügyeletével kell végezni, olyan helyen, ahol anaphylaxia esetén azonnal rendelkezésre állnak az újraélesztés feltételei.

Adagolás

A faktor-pótló kezelés adagját és időtartamát a VIII-as faktor hiány súlyosságának, a vérzés helyének és mértékének, illetve a beteg állapotának függvényében kell meghatározni.

A VIII-as faktor egységeinek számát a WHO (Egészségügyi Világszervezet) által a VIII-as faktor termékekre kidolgozott standard szerint Nemzetközi Egységben (NE) határozzák meg.

A VIII-as faktor plazmában kifejtett hatását százalékban (a normális humán plazmához viszonyítva) vagy Nemzetközi Egységben (a plazma VIII-as faktor tartalmára megadott nemzetközi standard szerint) fejezik ki.

Egy Nemzetközi Egységnyi (NE) VIII-as faktor aktivitása megfelel 1 ml normális emberi plazmában található VIII-as faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A szükséges adagot azon az empirikus alapon számítják ki, hogy 1 NE/testtömegkilogramm VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását 2 NE/dl-rel növeli. A szükséges adagolást a következő képlet alapján számítják ki:

$$\text{Szükséges egységek (NE)} = \text{testtömeg (kg)} \times \text{VIII-as faktor szint kívánt emelkedése (\%)} \times 0,5.$$

A következő vérzések esetén a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott plazma aktivitási szintek alá a kezelési időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). Az alábbi 1. sz. táblázat a vérzések és műtétek esetében szolgál útmutatással az adagolás meghatározásához:

1. sz. táblázat: vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolás		
A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
Vérzés		
Korai haemarthros, izom- vagy szájuégi vérzés.	20–40	Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.	30–60	Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.
Életveszélyes vérzések.	60–100	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.
Műtéti beavatkozások		
<i>Kisebb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)	30–60	24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.
<i>Jelentősebb beavatkozások</i>	80–100 (pre- és posztoperatív)	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor-titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A kezelés folyamán az adagok, továbbá az injekciók gyakoriságának meghatározásához ajánlott a VIII-as faktor plazmaszintet pontosan megállapítani. A szubsztitúciós terápia hatását a plazma VIII-as faktor aktivitásának vizsgálatával pontosan ellenőrizni kell, mely különösen a jelentősebb műtéti beavatkozások esetében elengedhetetlen. A különböző betegek másképpen reagálnak

a VIII-as faktorra, így *in vivo* körülmények között eltérő VIII-as faktor szint alakulhat ki és más lehet a felezési idő.

Megelőzés

A súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegeknél a vérzés hosszú távú megelőzéséhez szükséges szokásos adag 2-3 naponta testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor.

Gyermekek

A gyermekgyógyászati betegek (0 és 18 éves kor között) szükség szerinti kezelésének adagolása nem tér el a felnőttekétől. 6 évesnél fiatalabb betegeknél hetente 3-4 alkalommal testtömegkilogrammonként 20–50 NE VIII-as faktor alkalmazása javasolt megelőző kezelésként.

Az alkalmazás módja

Az ADVATE injekciót intravénásan kell alkalmazni. Amennyiben a készítmény alkalmazását nem egészségügyi szakember végzi, megfelelő tréning elvégzése szükséges.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a beteg számára kényelmes legyen; az infúzió sebessége maximum 10 ml/min lehet.

Feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, idegen részecskéktől mentes és pH-ja 6,7–7,3 közötti.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az egér- vagy hörcsögfehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység

Az ADVATE esetében beszámoltak allergiás típusú túlérzékenységi reakciókról, többek között anaphylaxiáról is. A készítmény nyomokban egérből és hörcsögből származó fehérjét tartalmaz. Túlérzékenységi tünetek jelentkezése esetén a betegeknek haladéktalanul meg kell szakítaniuk a kezelést, és orvoshoz kell fordulniuk. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről: urticaria, generalizált urticaria, mellkasi szorítás, sípoló légzés, hypotensio, anaphylaxia.

Sokk esetén a standard sokk-ellenes terápiás eljárásokat kell alkalmazni.

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejeznek ki.

Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor expozíciójával arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszer-váltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitor szintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

A katéter használatával kapcsolatos fertőzés a kezelés során

Ha centrális vénás kanül behelyezése szükséges, mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, többek között a helyi fertőzések, a bacteraemia és a kanül helyén fellépő thrombosis kockázatát.

A segédanyaggal kapcsolatos megfontolások

Nátrium

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által javasolt 2 g maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát, hogy dokumentálva legyen a beteg és a készítmény gyártási száma közötti kapcsolat.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek az ADVATE-tel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A VIII-as faktorról nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatokon. Figyelembe véve, hogy a haemophilia A ritkán fordul elő nőknél, nincs tapasztalat a VIII-as faktor terhesség ideje alatt való alkalmazására vonatkozóan. Ezért a VIII-as faktort csak abban az esetben szabad alkalmazni terhesség és szoptatás alatt, ha az egyértelműen indokolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ADVATE-tel végzett klinikai vizsgálatokban összesen 418 beteg vett részt (legalább egyszeri ADVATE-expozícióval), és összesen 93 mellékhatást jeleztek. A leggyakrabban fellépett mellékhatás a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) megjelenése, a fejfájás és a láz volt.

Ritkán túlérzékenységi, illetve allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, égő-, csípő érzést az infúzió beadási helyén, hidegrázást, bőrpírt, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotenziót, lethargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorítást, bizsergést, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, ami egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) progreddiált.

Egér- és/vagy hőrscögfehérjék elleni antitestek alakulhatnak ki, hozzájuk kapcsolódó túlérzékenységi reakciókkal.

VIII-as faktorra – így például ADVATE-tel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ezen inhibitorok megjelenése elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi 2. számú táblázat azoknak a vizsgált személyeknek az előfordulási gyakoriságát ismerteti, akiknél a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban gyógyszer mellékhatást figyeltek meg. A táblázat a MedDRA rendszer szerinti szervrendszer-csoportosítást és a preferált megnevezések szintjét követi.

A gyakorisági kategóriákat a következő megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. sz. táblázat: Gyógyszer mellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Influenza	Nem gyakori
	Laryngitis	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktorok gátlása (inhibitorok)	Nem gyakori (PTP) ^d Nagyon gyakori (PUP) ^d
	Lymphangitis	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció	Nem ismert
	Túlérzékenység ^c	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
	Szédülés	Nem gyakori
	Emlékezetzavar	Nem gyakori
	Syncope	Nem gyakori
	Tremor	Nem gyakori
	Migrén	Nem gyakori
	Dysgeusia	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szemgyulladás	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívdobogásérzés	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Nem gyakori
	Hőhullám	Nem gyakori
	Sápadtság	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nem gyakori
	Felhasi fájdalom	Nem gyakori
	Hányinger	Nem gyakori
	Hányás	Nem gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Nem gyakori
	Kiütés	Nem gyakori
	Hyperhidrosis	Nem gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Gyakori
	Perifériás oedema	Nem gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nem gyakori

2. sz. táblázat: Gyógyszermellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
	Mellkasi diszkomfort	Nem gyakori
	Hidegrázás	Nem gyakori
	Roszs közérzet	Nem gyakori
	Haematoma az ér megszúrásának helyén	Nem gyakori
	Fáradtság	Nem ismert
	Reakció az injekció helyén	Nem ismert
	Gyengélkedés	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Monocytaszám növekedése	Nem gyakori
	VIII-as alvadási faktor szintje csökkent ^b	Nem gyakori
	Hematokrit csökkenése	Nem gyakori
	Kóros laboratóriumi lelet	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	A beavatkozás utáni szövődmény	Nem gyakori
	A beavatkozás utáni vérzés	Nem gyakori
	A beavatkozás helyén fellépő reakció	Nem gyakori

- a) Az ADVATE készítményt kapó betegek teljes számából (418) számítva.
- b) A VIII-as véralvadási faktor szintjének váratlan csökkenése egy betegnél fordult elő a műtétet követően folyamatosan adott ADVATE infúzió ideje alatt (a 10–14. posztoperatív napon). A haemostasis mindvégig megtartott volt, illetve a 15. posztoperatív napra a VIII-as faktor plazmaszintje és clearance (kiürülési) rátája egyaránt a megfelelő szintre tért vissza. A folyamatos infúzió, illetve a vizsgálat befejezését követően a VIII-as faktorról szemben kialakuló inhibitorok kimutatására irányuló vizsgálatok eredményei negatívak voltak.
- c) E gyógyszermellékhatás magyarázatát lásd az alábbi pontban.
- d) A gyakoriság az összes VIII-as faktor készítmény klinikai vizsgálatain alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patients) = korábban még nem kezelt betegek.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A gyártási eljárásból eredő maradványanyagok specifikus mellékhatásai

A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták a kínai hörcsög ovárium sejtek fehérjéivel szembeni antitesteket, 3 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 4 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő, klinikai tüneteket azonban nem mutatott. A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták az egér IgG-vel szembeni antitesteket, 10 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 2 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő. Ezek közül négyenél előfordult a vizsgálati gyógyszer több alkalommal történt adása közül néhány egyedi esetben urticaria, viszketés, kiütés és enyhén emelkedett eosinophilszám.

Túlérzékenység

Az allergiás típusú reakciók, többek között az anaphylaxia, szédülés, paraesthesia, kiütés, bőrpír, arcduzzanat, urticaria és pruritus formájában nyilvánultak meg.

Gyermekek

A korábban nem kezelt gyermekeknél az inhibitorok kialakulásán és a kanulók használatával kapcsolatos szövődmények kivül a klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki életkorra jellemző, a mellékhatásokban mutatózó eltéréseket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktorról történő kezelés során túladagolás tüneteiről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérzéscsillapítók: VIII-as véralvadási faktor. ATC kód: B02BD02.

A VIII-as faktor/von Willebrand faktor komplex két, különböző fiziológiai funkciót ellátó molekulából áll (a VIII-as faktor és a von Willebrand faktor). Az ADVATE rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktort (oktokog alfát), egy olyan glikoproteint tartalmaz, amely biológiailag egyenértékű a humán plazmában található VIII-as faktor glikoproteinnel.

Az oktokog alfa egy glikoprotein, amely 2332 aminosavat tartalmaz, molekulatömege megközelítőleg 280 kD. Vérzékenységben szenvedő betegnél infúzióban alkalmazva az oktokog alfa a vérkeringésben található endogén von Willebrand faktorhoz kötődik. Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX-es faktor kofaktoraként viselkedik, és felgyorsítja a X-es faktor aktivált faktorrá való átalakítását. Az aktivált X-es faktor a prothrombint thrombinná alakítja át. Ezután a thrombin a fibrinogént fibrinné alakítja át, ami lehetővé teszi a véralvadást. A haemophilia A nemhez kötődő örökletes véralvadási zavar, amely a VIII-as faktor csökkent aktivitásában nyilvánul meg, amely az ízületek, izmok és belső szervek súlyos vérzéséhez vezet; a vérzés spontán vagy balesetek és műtéti beavatkozások következtében léphet fel. A faktorpótló kezelés hatására emelkedik a VIII-as faktor plazmaszintje, ami lehetővé teszi a VIII-as faktorhiány ideiglenes pótlását és a vérzékenység csökkentését.

Az inhibitorokkal rendelkező betegek esetén immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat gyűjtöttek. A korábban nem kezelt betegeket tanulmányozó 060103. számú vizsgálat egyik alvizsgálatában 11, korábban nem kezelt betegnél dokumentáltak immuntolerancia indukció kezelést. Immuntolerancia indukció miatt kezelt 30 gyermekgyógyászati beteg adatainak retrospektív áttekintése történt meg (a 060703. számú vizsgálatban). Egy beavatkozással nem járó, prospektív, nyilvántartás (PASS-INT-004) keretében 44 gyermekgyógyászati és felnőtt beteg esetében dokumentáltak immuntolerancia indukciót, akik közül 36 személy teljesítette az immuntolerancia indukció kezelést. Az adatok azt mutatják, hogy immuntolerancia elérhető.

A 060201. számú vizsgálatban 53, korábban kezelt betegnél kétféle hosszú távú megelőző kezelési sémát hasonlítottak össze: az egyik séma egy személyre szabott, farmakokinetikailag irányított adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–80 NE VIII-as faktor, 72 ± 6 órás időközökkel, $n = 23$), a másik séma pedig standard megelőzési adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor, 48 ± 6 órás időközökkel, $n = 30$). A farmakokinetikailag irányított adagolási rend (egy konkrét képlet alapján) azt célozta, hogy a VIII-as faktor minimumszintje legalább 1%-os maradjon az adagok közötti 72 órás időszakokban. Az ebből a vizsgálatból származó adatok azt mutatják, hogy a kétféle megelőzési adagolási rend összehasonlítható volt a vérzési arányok csökkenésének tekintetében.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ADVATE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a következő indikációkban: haemophilia A (veleszületett VIII-as faktor deficiencia), „immuntolerancia indukció (ITI) olyan haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél, akiknél VIII-as faktor elleni antitestek alakultak ki”, valamint „vérzések kezelése és megelőzése haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél” (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ADVATE-tel kapcsolatos farmakokinetikai vizsgálatokat korábban kezelt súlyos és mérsékelt súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 2% vagy annál kevesebb) szenvedő betegeken végezték. A plazmavizsgálatokat, melyekben egyfázisú véralvadási próbát alkalmaztak, egy központi laboratóriumban végezték.

Összesen 195, súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb) szenvedő betegektől származnak a farmakokinetikai paraméterek, amelyek bekerültek a protokoll szerinti farmakokinetikai analízis készletbe. A farmakokinetikai paraméterek összegzésére elemzési kategóriákat használtak: kisgyermek (1 hónapostól 2 éves korig), gyermek (2 -től 5 éves korig), idősebb gyermek (5 -től 12 éves korig), serdülő (12-től 18 éves korig), felnőtt (18 éves és idősebb), az életkort a farmakokinetikai infúzió beadásának időpontjában vették fel.

3.sz. táblázat: Az ADVATE farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása életkori csoportonként, súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek körében (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb)					
Paraméter (átlag ± szórás [SD])	Kisgyermekek (n=5)	Gyermekek (n=30)	Idősebb gyermekek (n=18)	Serdülők (n=33)	Felnőttek (n=109)
Teljes AUC (NE*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigált növekményes faktorszint-emelkedés C _{max} -nál (NE/dl per NE/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Felezési idő (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximális plazmakoncentráció az infúzió után (NE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Átlagos tartózkodási idő (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Kiszámítása: (C_{max} – a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint) osztva az adaggal (mely NE/kg-ban van kifejezve), ahol C_{max} a VIII-as faktor infúzió után mért maximális szintje.

Az ADVATE biztonságossága és vérzéscsillapítási hatásossága gyermekek esetében hasonló volt a felnőtt betegeknél megfigyeltekhez. A fiatal gyermekekben (6 év alattiak) részben a magasabb testtömegre (kg) vetített plazmatérfogatuk miatt a korrigált faktorszint-emelkedés (*adjusted recovery*) és a terminális felezési idő (t_{1/2}) mintegy 20%-kal alacsonyabb volt, mint felnőtteknél.

A korábban nem kezelt betegek esetében jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut toxicitási, ismételt dózistoxicitási, helyi toxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Mannitol
Nátrium-klorid
Hisztidin
Trehalóz
Kalcium-klorid
Trometamol
Poliszorbát 80
Redukált glutation

Oldószer

Steril, injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel és oldószerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldás után mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Azonban kimutatták, hogy a készítmény 25°C-on tárolva 3 órán át kémiai és fizikailag stabil marad.

A lejárati idő alatt a készítmény egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. A szobahőmérsékleten való 6 hónapos tárolás lejárati idejét fel kell jegyezni a gyógyszer dobozában. A készítmény nem tárolható újra hűtőszekrényben.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

ADVATE, BAXJECT II készülékkel: A fénytől való védelem érdekében a készítmény injekciós üvegét tartsa a dobozában.

ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: A fénytől való védelem érdekében a lezárt buborékcsomagolást tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Mind a port tartalmazó, mind az 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg I. típusú üvegből készült, klórbutil vagy brómbutil gumidugóval lezárva. A készítmény az alábbi kiszerelések valamelyikében kerül forgalomba:

- ADVATE, BAXJECT II készülékkel: Az egyes csomagok egy darab port tartalmazó injekciós üveget, egy darab 5 ml-es oldószeres injekciós üveget és egy, az injekció feloldásához szükséges készüléket (BAXJECT II) tartalmaznak.
- ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: Az egyes csomagok egy felhasználásra kész BAXJECT III rendszert tartalmaznak légmentesen lezárt buborékcsomagolásban (a port tartalmazó és az 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg gyárilag rá van csatlakoztatva a feloldórendszerre).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az ADVATE-et a készítmény feloldása után intravénásan kell alkalmazni.

Az elkészített oldatot meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e idegen részecskéket, és/vagy nincs-e elszíneződve.

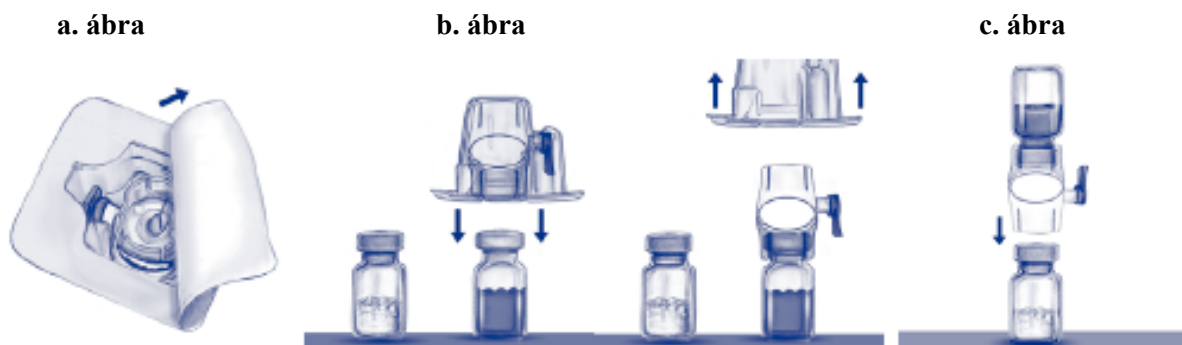
A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

Nem szabad felhasználni az oldatot, ha az zavaros, vagy ha üledék látható benne.

- Az injekció beadásához Luer-lock csatlakozóvéggel ellátott fecskendő szükséges.
- A készítményt a feloldás után három órán belül fel kell használni.
- Feloldás után a készítményt nem szabad visszahűteni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

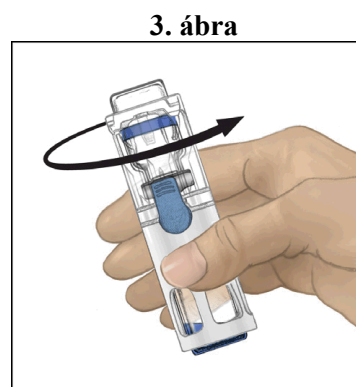
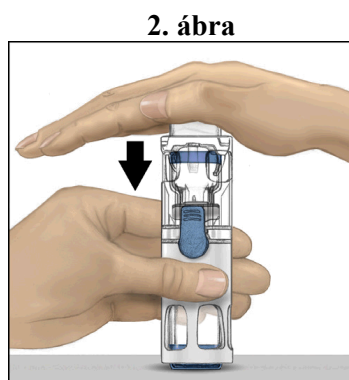
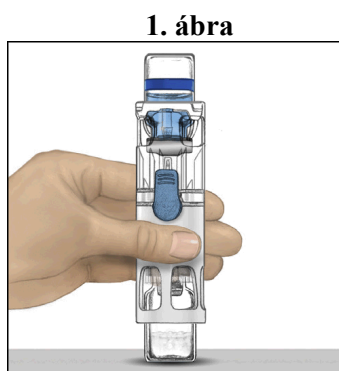
Feloldás a BAXJECT II készülékkel

- A készítmény feloldásához kizárólag a csomagban található steril injekcióhoz való vizet és a feloldáshoz szükséges készüléket szabad használni.
 - Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 - Az aszeptizis szabályait be kell tartani.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki az ADVATE port és az oldószeres injekciós üveget a hűtőszekrényből és engedje 15–25 °C-ra melegedni.
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet!
 3. Vegye le a port tartalmazó és az oldószeres injekciós üvegről a zárókupakot.
 4. Az alkoholos tamponnal tisztítsa meg a dugókat. Helyezze az injekciós üvegeket egy sima tiszta felületre.
 5. Bontsa fel a BAXJECT II készülék csomagolását. Úgy húzza le a papírfedelet, hogy ne nyúljon a belsejébe (a. Ábra). Ne vegye ki a készüléket a csomagból. Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 6. Fordítsa meg a csomagot és szűrje be a tiszta műanyag tűt az oldószeres injekciós üveg dugójába. A pereménél fogva húzza le a csomagolást a BAXJECT II készülékről (b. Ábra). Ne vegye le a BAXJET II készülék kék zárókupakját.
 7. Feloldás céljából csak az injekcióhoz való sterilizált víz és a csomagolásban található feloldásra szánt eszköz használható. Fordítsa meg az összeillesztett BAXJECT II készüléket és oldószeres injekciós üveget úgy, hogy az oldószeres injekciós üveg felülre kerüljön. Szűrje be a fehér műanyag tűt az ADVATE por injekciós üvegének dugójába. A kialakult vákuum miatt az oldószer átfolyik az ADVATE por injekciós üvegébe (c. ábra).
 8. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.



Feloldás a BAXJECT III rendszerrel

- Ne használja fel, ha a fedél nem zárja légmentesen a buborékcsoomagolást.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki a hűtőszekrényből a lezárt buborékcsoomagolást (amely tartalmazza a por és az oldószer injekciós üvegét, a feloldórendszerhez gyárilag csatlakoztatva), és hagyja szobahőmérsékletre melegedni (15–25 °C).
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.
 3. A fedél lehúzásával nyissa ki az ADVATE csomagolását. Vegye ki a BAXJECT III rendszert a buborékcsoomagolásból.
 4. Helyezze az ADVATE készítményt sima felületre oly módon, hogy az oldószert tartalmazó injekciós üveg legyen felül (1. ábra). Az oldószert tartalmazó injekciós üveg kék csíkkal van megjelölve. Ne vegye le a kék zárókupakot mindaddig, amíg egy későbbi lépésben erre utasítást nem kap.
 5. Az egyik kezével tartsa meg a BAXJECT III rendszerben lévő ADVATE készítményt, a másik kezével pedig határozottan nyomja le az oldószert tartalmazó injekciós üveget, amíg mindkét injekciós üveg teljesen betolódik a rendszerbe, és az oldószer lefolyik az ADVATE injekciós üvegébe (2. ábra). Ne döntse meg a rendszert, amíg az oldószer teljesen át nem folyt.
 6. Ellenőrizze, hogy az összes oldószer átfolyt-e. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.



Alkalmazás

Az aszepszis szabályait betartva

A parenteralisan alkalmazott gyógyszerek alkalmazása előtt – amennyiben az oldat és a csomagolás lehetővé teszi, – meg kell nézni, hogy tartalmaznak-e szemcsés anyagot. Kizárólag tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni.

1. Vegye le a BAXJECT II készülék / BAXJECT III rendszer kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II készülékhez / BAXJECT III rendszerhez.
2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a a feloldott készítményt a fecskendőbe.
3. Távolítsa el a fecskendőt.
4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tűt. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet nem túllépve, intravénásan kell beadni. Az ADVATE beadása előtt illetve annak ideje alatt ellenőrizni kell a pulzust. Amennyiben a pulzusszám lényegesen szaporábbá válik, az infúziós sebesség csökkentésével vagy az infúzió átmeneti megszakításával a tünetek általában gyorsan megszűnnek (lásd a 4.4 és 4.8 pontot).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Ausztria
medinfoEMEA@takeda.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. március 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A készítmény 250 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az ADVATE milliliterenként hozzávetőlegesen 125 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz.

A készítmény aktivitását (NE) az Európai Gyógyszerkönyv által előírt kromogén assay-vel határozzák meg. Az ADVATE specifikus aktivitásának értéke körülbelül 4520–11 300 NE/mg protein.

Az oktokog alfa (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) egy tisztított fehérje, amely 2332 aminosavat tartalmaz. Kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns technológiával állítják elő. A készítmény előállításakor – a sejtenyészeti folyamat, a tisztítás vagy végső elkészítés során – nem adnak hozzá semmilyen emberi vagy állati eredetű (exogén) fehérjét.

Ismert hatású segédanyagok:

Ez a gyógyszer 0,45 mmol nátriumot (10 mg) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: Fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.

Oldószer: Átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Haemophilia A-ban (öröklött VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél fellépő vérzés kezelésére és megelőzésére. Az ADVATE alkalmazása minden korcsoportban javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében gyakorlott orvos felügyeletével kell végezni, olyan helyen, ahol anaphylaxia esetén azonnal rendelkezésre állnak az újraélesztés feltételei.

Adagolás

A faktor-pótló kezelés adagját és időtartamát a VIII-as faktor hiány súlyosságának, a vérzés helyének és mértékének, illetve a beteg állapotának függvényében kell meghatározni.

A VIII-as faktor egységeinek számát a WHO (Egészségügyi Világszervezet) által a VIII-as faktor termékekre kidolgozott standard szerint Nemzetközi Egységben (NE) határozzák meg.

A VIII-as faktor plazmában kifejtett hatását százalékban (a normális humán plazmához viszonyítva) vagy Nemzetközi Egységben (a plazma VIII-as faktor tartalmára megadott nemzetközi standard szerint) fejezik ki.

Egy Nemzetközi Egységnyi (NE) VIII-as faktor aktivitása megfelel 1 ml normális emberi plazmában található VIII-as faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A szükséges adagot azon az empirikus alapon számítják ki, hogy 1 NE/testtömegkilogramm VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását 2 NE/dl-rel növeli. A szükséges adagolást a következő képlet alapján számítják ki:

$$\text{Szükséges egységek (NE)} = \text{testtömeg (kg)} \times \text{VIII-as faktor szint kívánt emelkedése (\%)} \times 0,5.$$

A következő vérzések esetén a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott plazma aktivitási szintek alá a kezelési időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). Az alábbi 1. sz. táblázat a vérzések és műtétek esetében szolgál útmutatással az adagolás meghatározásához:

1. sz. táblázat: vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolás		
A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
Vérzés		
Korai haemarthros, izom- vagy szájuégi vérzés.	20–40	Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.	30–60	Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.
Életveszélyes vérzések.	60–100	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.
Műtéti beavatkozások		
<i>Kisebb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)	30–60	24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.
<i>Jelentősebb beavatkozások</i>	80–100 (pre- és posztoperatív)	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor-titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A kezelés folyamán az adagok, továbbá az injekciók gyakoriságának meghatározásához ajánlott a VIII-as faktor plazmaszintet pontosan megállapítani. A szubsztitúciós terápia hatását a plazma VIII-as faktor aktivitásának vizsgálatával pontosan ellenőrizni kell, mely különösen a jelentősebb műtéti beavatkozások esetében elengedhetetlen. A különböző betegek másképpen reagálnak

a VIII-as faktorra, így *in vivo* körülmények között eltérő VIII-as faktor szint alakulhat ki és más lehet a felezési idő.

Megelőzés

A súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegeknek a vérzés hosszú távú megelőzéséhez szükséges szokásos adag 2-3 naponta testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor.

Gyermekek

A gyermekgyógyászati betegek (0 és 18 éves kor között) szükség szerinti kezelésének adagolása nem tér el a felnőttekétől. 6 évesnél fiatalabb betegeknek hetente 3-4 alkalommal testtömegkilogrammonként 20–50 NE VIII-as faktor alkalmazása javasolt megelőző kezelésként.

Az alkalmazás módja

Az ADVATE injekciót intravénásan kell alkalmazni. Amennyiben a készítmény alkalmazását nem egészségügyi szakember végzi, megfelelő tréning elvégzése szükséges.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a beteg számára kényelmes legyen; az infúzió sebessége maximum 10 ml/min lehet.

Feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, idegen részecskéktől mentes és pH-ja 6,7–7,3 közötti. A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az egér- vagy hörcsögfehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység

Az ADVATE esetében beszámoltak allergiás típusú túlérzékenységi reakciókról, többek között anaphylaxiáról is. A készítmény nyomokban egérből és hörcsögből származó fehérjét tartalmaz. Túlérzékenységi tünetek jelentkezése esetén a betegeknek haladéktalanul meg kell szakítaniuk a kezelést, és orvoshoz kell fordulniuk. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről: urticaria, generalizált urticaria, mellkasi szorítás, sípoló légzés, hypotensio, anaphylaxia.

Sokk esetén a standard sokk-ellenes terápiás eljárásokat kell alkalmazni.

A 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feloldott ADVATE esetén az injektálandó térfogat lecsökkenése miatt, ha túlérzékenységi reakciók lépnek fel, akkor az injekció abbahagyására rövidebb idő áll rendelkezésre. Ezért a 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feloldott ADVATE injektálásakor elővigyázatosság szükséges, különösen gyermekek esetén.

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejezik ki. Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor expozíciójával arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikkra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt

betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerváltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitorszintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

Az ADVATE helytelen beadása

A 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feloldott ADVATE helytelen (intraarteriális vagy paravénás) beadása az injekció beadása helyén jelentkező enyhe, rövid ideig tartó reakciókat, pl. bevérzést és erythemát okozhat.

A katéter használatával kapcsolatos fertőzés a kezelés során

Ha centrális vénás kanül behelyezése szükséges, mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, többek között a helyi fertőzések, a bacteraemia és a kanül helyén fellépő thrombosis kockázatát.

A segédanyaggal kapcsolatos megfontolások

Nátrium

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által javasolt 2 g maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát, hogy dokumentálva legyen a beteg és a készítmény gyártási száma közötti kapcsolat.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek az ADVATE-tel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A VIII-as faktoral nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatokon. Figyelembe véve, hogy a haemophilia A ritkán fordul elő nőknél, nincs tapasztalat a VIII-as faktor terhesség ideje alatt való alkalmazására vonatkozóan. Ezért a VIII-as faktort csak abban az esetben szabad alkalmazni terhesség és szoptatás alatt, ha az egyértelműen indokolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ADVATE-tel végzett klinikai vizsgálatokban összesen 418 beteg vett részt (legalább egyszeri ADVATE-expozícióval), és összesen 93 mellékhatást jeleztek. A leggyakrabban fellépett mellékhatás a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) megjelenése, a fejfájás és a láz volt.

Ritkán túlérzékenységi, illetve allergiás reakciókat (köztük angioedemát, égő-, csípő érzést az infúzió beadási helyén, hidegrázást, bőrpírt, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotenziót, lethargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorítást, bizsergést, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, ami egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) progressziált.

Egér- és/vagy hörcsögfehérjék elleni antitestek alakulhatnak ki, hozzájuk kapcsolódó túlérzékenységi reakciókkal.

VIII-as faktoral – így például ADVATE-tel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ezen inhibitorok megjelenése elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi 2. számú táblázat azoknak a vizsgált személyeknek az előfordulási gyakoriságát ismerteti, akiknél a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban gyógyszer mellékhatást figyeltek meg. A táblázat a MedDRA rendszer szerinti szervrendszer-csoportosítást és a preferált megnevezések szintjét követi.

A gyakorisági kategóriákat a következő megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. sz. táblázat: Gyógyszer mellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Influenza	Nem gyakori
	Laryngitis	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktorok gátlása (inhibitorok)	Nem gyakori (PTP) ^d Nagyon gyakori (PUP) ^d
	Lymphangitis	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció	Nem ismert
	Túlérzékenység ^c	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
	Szédülés	Nem gyakori
	Emlékezőzavar	Nem gyakori
	Syncope	Nem gyakori
	Tremor	Nem gyakori
	Migrén	Nem gyakori
	Dysgeusia	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szemgyulladás	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívdobogásérzés	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Nem gyakori
	Hóhullám	Nem gyakori
	Sápadtság	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nem gyakori

2. sz. táblázat: Gyógyszermellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nem gyakori
	Felhasi fájdalom	Nem gyakori
	Hányinger	Nem gyakori
	Hányás	Nem gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Nem gyakori
	Kiütés	Nem gyakori
	Hyperhidrosis	Nem gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Gyakori
	Perifériás oedema	Nem gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nem gyakori
	Mellkasi diszkomfort	Nem gyakori
	Hidegrázás	Nem gyakori
	Rossz közérzet	Nem gyakori
	Haematoma az ér megszúrásának helyén	Nem gyakori
	Fáradtság	Nem ismert
	Reakció az injekció helyén	Nem ismert
	Gyengélkedés	Nem ismert
	Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Monocytaszám növekedése
VIII-as alvadási faktor szintje csökkent ^b		Nem gyakori
Hematokrit csökkenése		Nem gyakori
Kóros laboratóriumi lelet		Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövödmények	A beavatkozás utáni szövödmény	Nem gyakori
	A beavatkozás utáni vérzés	Nem gyakori
	A beavatkozás helyén fellépő reakció	Nem gyakori

- a) Az ADVATE készítményt kapó betegek teljes számából (418) számítva.
- b) A VIII-as véralvadási faktor szintjének váratlan csökkenése egy betegnél fordult elő a műtétet követően folyamatosan adott ADVATE infúzió ideje alatt (a 10–14. posztoperatív napon). A haemostasis mindvégig megtartott volt, illetve a 15. posztoperatív napra a VIII-as faktor plazmaszintje és clearance (kiürülési) rátája egyaránt a megfelelő szintre tért vissza. A folyamatos infúzió, illetve a vizsgálat befejezését követően a VIII-as faktorra szemben kialakuló inhibitorok kimutatására irányuló vizsgálatok eredményei negatívak voltak.
- c) E gyógyszermellékhatás magyarázatát lásd az alábbi pontban.
- d) A gyakoriság az összes VIII-as faktor készítmény klinikai vizsgálatain alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patients) = korábban még nem kezelt betegek.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A gyártási eljárásból eredő maradványanyagok specifikus mellékhatásai

A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták a kínai hörcsög ovárium sejtek fehérjéivel szembeni antitesteket, 3 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 4 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő, klinikai tüneteket azonban nem mutatott. A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták az egér IgG-vel szembeni antitesteket, 10 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 2 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő. Ezek közül négyenél előfordult a vizsgálati gyógyszer több alkalommal történt adása közül néhány egyedi esetben urticaria, viszketés, kiütés és enyhén emelkedett eosinophilszám.

Túlérzékenység

Az allergiás típusú reakciók, többek között az anaphylaxia, szédülés, paraesthesia, kiütés, bőrpír, arcduzzanat, urticaria és pruritus formájában nyilvánultak meg.

Gyermekek

A korábban nem kezelt gyermekeknél az inhibitorok kialakulásán és a kanulók használatával kapcsolatos szövödményeken kívül a klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki életkorra jellemző, a mellékhatásokban mutatkozó eltéréseket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktorról történő kezelés során túlادagolás tüneteiről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérzéscsillapítók: VIII-as véralvadási faktor. ATC kód: B02BD02.

A VIII-as faktor/von Willebrand faktor komplex két, különböző fiziológiai funkciót ellátó molekulából áll (a VIII-as faktor és a von Willebrand faktor). Az ADVATE rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktort (oktokog alfát), egy olyan glikoproteint tartalmaz, amely biológiailag egyenértékű a humán plazmában található VIII-as faktor glikoproteinnel.

Az oktokog alfa egy glikoprotein, amely 2332 aminosavat tartalmaz, molekulatömege megközelítőleg 280 kD. Vérzékenységben szenvedő betegnél infúzióban alkalmazva az oktokog alfa a vérkeringésben található endogén von Willebrand faktorhoz kötődik. Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX-es faktor kofaktoraként viselkedik, és felgyorsítja a X-es faktor aktivált faktorrá való átalakítását. Az aktivált X-es faktor a prothrombint thrombinná alakítja át. Ezután a thrombin a fibrinogént fibrinné alakítja át, ami lehetővé teszi a véralvadást. A haemophilia A nemhez kötődő örökletes véralvadási zavar, amely a VIII-as faktor csökkent aktivitásában nyilvánul meg, amely az ízületek, izmok és belső szervek súlyos vérzéséhez vezet; a vérzés spontán vagy balesetek és műtéti beavatkozások következtében léphet fel. A faktorpótló kezelés hatására emelkedik a VIII-as faktor plazmaszintje, ami lehetővé teszi a VIII-as faktorhiány ideiglenes pótlását és a vérzékenység csökkentését.

Az inhibitorokkal rendelkező betegek esetén immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat gyűjtöttek. A korábban nem kezelt betegeket tanulmányozó 060103. számú vizsgálat egyik alvizsgálatában 11, korábban nem kezelt betegnél dokumentáltak immuntolerancia indukció kezelést. Immuntolerancia indukció miatt kezelt 30 gyermekgyógyászati beteg adatainak retrospektív áttekintése történt meg (a 060703. számú vizsgálatban). Egy beavatkozással nem járó, prospektív, nyilvántartás (PASS-INT-004) keretében 44 gyermekgyógyászati és felnőtt beteg esetében dokumentáltak immuntolerancia indukciót, akik közül 36 személy teljesítette az immuntolerancia indukció kezelést. Az adatok azt mutatják, hogy immuntolerancia elérhető.

A 060201. számú vizsgálatban 53, korábban kezelt betegnél kétféle hosszú távú megelőző kezelési sémát hasonlítottak össze: az egyik séma egy személyre szabott, farmakokinetikailag irányított adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–80 NE VIII-as faktor, 72 ± 6 órás időközökkel, $n = 23$), a másik séma pedig standard megelőzési adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor, 48 ± 6 órás időközökkel, $n = 30$). A farmakokinetikailag irányított adagolási rend (egy konkrét képlet alapján) azt célozta, hogy a VIII-as faktor minimumszintje legalább 1%-os maradjon az adagok közötti 72 órás időszakokban. Az ebből a vizsgálatból származó adatok azt mutatják, hogy a kétféle megelőzési adagolási rend összehasonlítható volt a vérzési arányok csökkenésének tekintetében.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ADVATE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a következő indikációkban: haemophilia A (veleszületett VIII-as faktor deficiencia), „immuntolerancia indukció (ITI) olyan haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél, akiknél VIII-as faktor elleni antitestek alakultak ki”, valamint „vérzések kezelése és megelőzése haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél” (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ADVATE-tel kapcsolatos farmakokinetikai vizsgálatokat korábban kezelt súlyos és mérsékelt súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 2% vagy annál kevesebb) szenvedő betegeken végezték. A plazmavizsgálatokat, melyekben egyfázisú véralvadási próbát alkalmaztak, egy központi laboratóriumban végezték.

Összesen 195, súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb) szenvedő betegtől származnak a farmakokinetikai paraméterek, amelyek bekerültek a protokoll szerinti farmakokinetikai analízis készletbe. A farmakokinetikai paraméterek összegzésére elemzési kategóriákat használtak: kisgyermek (1 hónapostól 2 éves korig), gyermek (2 -től 5 éves korig), idősebb gyermek (5 -től 12 éves korig), serdülő (12-től 18 éves korig), felnőtt (18 éves és idősebb), az életkort a farmakokinetikai infúzió beadásának időpontjában vették fel.

3.sz. táblázat: Az ADVATE farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása életkori csoportonként, súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek körében (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb)					
Paraméter (átlag ± szórás [SD])	Kisgyermekek (n=5)	Gyermekek (n=30)	Idősebb gyermekek (n=18)	Serdülők (n=33)	Felnőttek (n=109)
Teljes AUC (NE*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigált növekményes faktorszint-emelkedés Cmax-nál (NE/dl per NE/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Felezési idő (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximális plazmakoncentráció az infúzió után (NE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Átlagos tartózkodási idő (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Kiszámítása: (Cmax – a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint) osztva az adaggal (mely NE/kg-ban van kifejezve), ahol Cmax a VIII-as faktor infúzió után mért maximális szintje.

Az ADVATE biztonságossága és vérzéscsillapítási hatásossága gyermekek esetében hasonló volt a felnőtt betegeknél megfigyeltekhez. A fiatal gyermekekben (6 év alattiak) részben a magasabb testtömegre (kg) vetített plazmatérfogatuk miatt a korrigált faktorszint-emelkedés (*adjusted recovery*) és a terminális felezési idő ($t_{1/2}$) mintegy 20%-kal alacsonyabb volt, mint felnőtteknél.

A korábban nem kezelt betegek esetében jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut toxicitási, ismételt dózistoxicitási, helyi toxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Egy nyulakon végzett, lokális toleranciára irányuló vizsgálat azt mutatta, hogy a 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feldoldott ADVATE jól tolerálható intravénás beadás után. Intraarteriális, illetve paravénás beadás után enyhe, múló pír figyeltek meg az alkalmazás helyén. Ezzel összefüggő nemkívánt hisztopatológiai elváltozás nem volt megfigyelhető, ami azt jelzi, hogy a fellépő reakció átmeneti jellegű volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Mannitol
Nátrium-klorid
Hisztidin
Trehalóz
Kalcium-klorid
Trometamol
Poliszorbát 80
Redukált glutation

Oldószer

Steril, injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel és oldószerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldás után mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Azonban kimutatták, hogy a készítmény 25°C-on tárolva 3 órán át kémiaileg és fizikailag stabil marad.

A lejáratási idő alatt a készítmény egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. A szobahőmérsékleten való 6 hónapos tárolás lejáratának időpontját fel kell jegyezni a gyógyszer dobozán. A készítmény nem tárolható újra hűtőszekrényben.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

ADVATE, BAXJECT II készülékkel: A fénytől való védelem érdekében a készítmény injekciós üvegét tartsa a dobozában.

ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: A fénytől való védelem érdekében a lezárt buboréksomagolást tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Mind a port tartalmazó, mind a 2 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg I. típusú üvegből készült, klórbutil vagy brómbutil gumidugóval lezárva. A készítmény az alábbi kiszerelések valamelyikében kerül forgalomba:

- ADVATE, BAXJECT II készüléssel: Az egyes csomagok egy darab port tartalmazó injekciós üveget, egy darab 2 ml-es oldószeres injekciós üveget és egy, az injekció feloldásához szükséges készüléket (BAXJECT II) tartalmaznak.
- ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: Az egyes csomagok egy felhasználásra kész BAXJECT III rendszert tartalmaznak légmentesen lezárt buborékcsomagolásban (a port tartalmazó és a 2 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg gyárilag rá van csatlakoztatva a feloldórendszerre).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az ADVATE-et a készítmény feloldása után intravénásan kell alkalmazni.

Az elkészített oldatot meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e idegen részecskéket, és/vagy nincs-e elszíneződve.

A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

Nem szabad felhasználni az oldatot, ha az zavaros, vagy ha üledék látható benne.

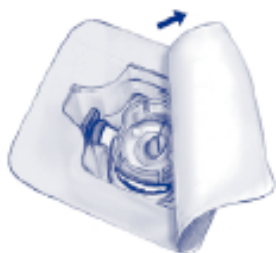
- Az injekció beadásához Luer-lock csatlakozóvéggel ellátott fecskendő szükséges.
- A készítményt a feloldás után három órán belül fel kell használni.
- Feloldás után a készítményt nem szabad visszahűteni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Feloldás a BAXJECT II készülékkel

- A készítmény feloldásához kizárólag a csomagban található steril injekcióhoz való vizet és a feloldáshoz szükséges készüléket szabad használni.
 - Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 - Az aszepszis szabályait be kell tartani.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki az ADVATE port és az oldószeres injekciós üveget a hűtőszekrényből és engedje 15–25 °C-ra melegedni.
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet!
 3. Vegye le a port tartalmazó és az oldószeres injekciós üvegről a zárókupakot.
 4. Az alkoholos tamponnal tisztítsa meg a dugókat. Helyezze az injekciós üvegeket egy sima tiszta felületre.
 5. Bontsa fel a BAXJECT II készülék csomagolását. Úgy húzza le a papírfedelet, hogy ne nyúljon a belsejébe (a. Ábra). Ne vegye ki a készüléket a csomagból. Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 6. Fordítsa meg a csomagot és szűrje be a tiszta műanyag tűt az oldószeres injekciós üveg dugójába. A pereménél fogva húzza le a csomagolást a BAXJECT II készülékről (b. Ábra). Ne vegye le a BAXJET II készülék kék zárókupakját.
 7. Feloldás céljából csak az injekcióhoz való sterilizált víz és a csomagolásban található feloldásra szánt eszköz használható. Fordítsa meg az összeillesztett BAXJECT II készüléket és oldószeres injekciós üveget úgy, hogy az oldószeres injekciós üveg felülre kerüljön. Szűrje be a fehér műanyag tűt az ADVATE por injekciós üvegének dugójába. A kialakult vákuum miatt az oldószert átfolyik az ADVATE por injekciós üvegébe (c. ábra).
 8. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem

engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.

a. ábra



b. ábra



c. ábra

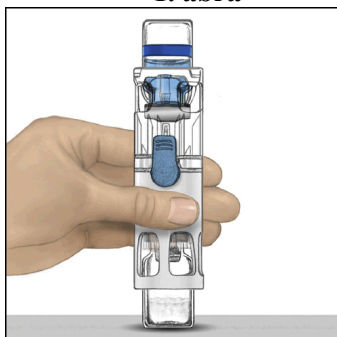


Feloldás a BAXJECT III rendszerrel

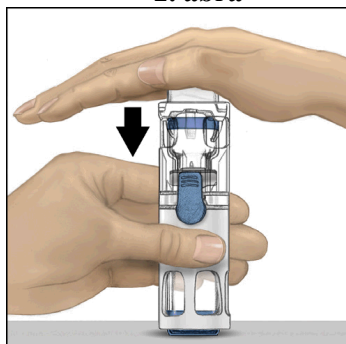
- Ne használja fel, ha a fedél nem zárja légmentesen a buboréksomagolást.

1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki a hűtőszekrényből a lezárt buboréksomagolást (amely tartalmazza a por és az oldószer injekciós üvegét, a feloldórendszerhez gyárilag csatlakoztatva), és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni (15–25 °C).
2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.
3. A fedél lehúzásával nyissa ki az ADVATE csomagolását. Vegye ki a BAXJECT III rendszert a buboréksomagolásból.
4. Helyezze az ADVATE készítményt sima felületre oly módon, hogy az oldószert tartalmazó injekciós üveg legyen felül (1. ábra). Az oldószert tartalmazó injekciós üveg kék csíkkal van megjelölve. Ne vegye le a kék zárókupakot mindaddig, amíg egy későbbi lépésben erre utasítást nem kap.
5. Az egyik kezével tartsa meg a BAXJECT III rendszerben lévő ADVATE készítményt, a másik kezével pedig határozottan nyomja le az oldószert tartalmazó injekciós üveget, amíg mindkét injekciós üveg teljesen betolódik a rendszerbe, és az oldószer lefolyik az ADVATE injekciós üvegébe (2. ábra). Ne döntse meg a rendszert, amíg az oldószer teljesen át nem folyt.
6. Ellenőrizze, hogy az összes oldószer átfolyt-e. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.

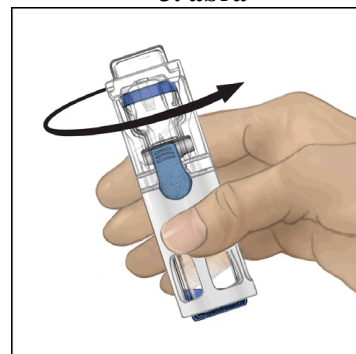
1. ábra



2. ábra



3. ábra



Alkalmazás

Az aszeptikus szabályait betartva

A parenteralisan alkalmazott gyógyszerek alkalmazása előtt – amennyiben az oldat és a csomagolás lehetővé teszi, – meg kell nézni, hogy tartalmaznak-e szemcsés anyagot. Kizárólag tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni.

1. Vegye le a BAXJECT II készülék / BAXJECT III rendszer kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II készülékhez / BAXJECT III rendszerhez.
2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a feloldott készítményt a fecskendőbe.
3. Távolítsa el a fecskendőt.
4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tűt. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet nem túllépve, intravénásan kell beadni. Az ADVATE beadása előtt illetve annak ideje alatt ellenőrizni kell a pulzust. Amennyiben a pulzusszám lényegesen szaporábbá válik, az infúziós sebesség csökkentésével vagy az infúzió átmeneti megszakításával a tünetek általában gyorsan megszűnnek (lásd a 4.4 és 4.8 pontot).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Ausztria
medinfoEMEA@takeda.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. március 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A készítmény 500 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az ADVATE milliliterenként hozzávetőlegesen 250 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz.

A készítmény aktivitását (NE) az Európai Gyógyszerkönyv által előírt kromogén assay-vel határozzák meg. Az ADVATE specifikus aktivitásának értéke körülbelül 4520–11 300 NE/mg protein. Az oktokog alfa (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) egy tisztított fehérje, amely 2332 aminosavat tartalmaz. Kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns technológiával állítják elő. A készítmény előállításakor – a sejtenyészeti folyamat, a tisztítás vagy végső elkészítés során – nem adnak hozzá semmilyen emberi vagy állati eredetű (exogén) fehérjét.

Ismert hatású segédanyagok:

Ez a gyógyszer 0,45 mmol nátriumot (10 mg) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: Fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.
Oldószer: Átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Haemophilia A-ban (öröklött VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél fellépő vérzés kezelésére és megelőzésére. Az ADVATE alkalmazása minden korcsoportban javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében gyakorlott orvos felügyeletével kell végezni, olyan helyen, ahol anaphylaxia esetén azonnal rendelkezésre állnak az újraélesztés feltételei.

Adagolás

A faktor-pótló kezelés adagját és időtartamát a VIII-as faktor hiány súlyosságának, a vérzés helyének és mértékének, illetve a beteg állapotának függvényében kell meghatározni.

A VIII-as faktor egységeinek számát a WHO (Egészségügyi Világszervezet) által a VIII-as faktor termékekre kidolgozott standard szerint Nemzetközi Egységben (NE) határozzák meg.

A VIII-as faktor plazmában kifejtett hatását százalékban (a normális humán plazmához viszonyítva) vagy Nemzetközi Egységben (a plazma VIII-as faktor tartalmára megadott nemzetközi standard szerint) fejezik ki.

Egy Nemzetközi Egységnyi (NE) VIII-as faktor aktivitása megfelel 1 ml normális emberi plazmában található VIII-as faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A szükséges adagot azon az empirikus alapon számítják ki, hogy 1 NE/testtömegkilogramm VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását 2 NE/dl-rel növeli. A szükséges adagolást a következő képlet alapján számítják ki:

$$\text{Szükséges egységek (NE)} = \text{testtömeg (kg)} \times \text{VIII-as faktor szint kívánt emelkedése (\%)} \times 0,5.$$

A következő vérzések esetén a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott plazma aktivitási szintek alá a kezelési időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). Az alábbi 1. sz. táblázat a vérzések és műtétek esetében szolgál útmutatással az adagolás meghatározásához:

1. sz. táblázat: vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolás		
A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
Vérzés		
Korai haemarthros, izom- vagy szájüregi vérzés.	20–40	Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.	30–60	Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.
Életveszélyes vérzések.	60–100	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.
Műtéti beavatkozások		
<i>Kisebb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)	30–60	24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.
<i>Jelentősebb beavatkozások</i>	80–100 (pre- és posztoperatív)	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor-titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A kezelés folyamán az adagok, továbbá az injekciók gyakoriságának meghatározásához ajánlott a VIII-as faktor plazmaszintet pontosan megállapítani. A szubsztitúciós terápia hatását a plazma VIII-as faktor aktivitásának vizsgálatával pontosan ellenőrizni kell, mely különösen a jelentősebb műtéti beavatkozások esetében elengedhetetlen. A különböző betegek másképpen reagálnak a VIII-as faktorra, így *in vivo* körülmények között eltérő VIII-as faktor szint alakulhat ki és más lehet a felezési idő.

Megelőzés

A súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegeknél a vérzés hosszú távú megelőzéséhez szükséges szokásos adag 2-3 naponta testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor.

Gyermekek

A gyermekgyógyászati betegek (0 és 18 éves kor között) szükség szerinti kezelésének adagolása nem tér el a felnőttekétől. 6 évesnél fiatalabb betegeknél hetente 3-4 alkalommal testtömegkilogrammonként 20–50 NE VIII-as faktor alkalmazása javasolt megelőző kezelésként.

Az alkalmazás módja

Az ADVATE injekciót intravénásan kell alkalmazni. Amennyiben a készítmény alkalmazását nem egészségügyi szakember végzi, megfelelő tréning elvégzése szükséges.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a beteg számára kényelmes legyen; az infúzió sebessége maximum 10 ml/min lehet.

Feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, idegen részecskéktől mentes és pH-ja 6,7–7,3 közötti.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az egér- vagy hörcsögfehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység

Az ADVATE esetében beszámoltak allergiás típusú túlérzékenységi reakciókról, többek között anaphylaxiáról is. A készítmény nyomokban egérből és hörcsögből származó fehérjét tartalmaz. Túlérzékenységi tünetek jelentkezése esetén a betegeknek haladéktalanul meg kell szakítaniuk a kezelést, és orvoshoz kell fordulniuk. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről: urticaria, generalizált urticaria, mellkasi szorítás, sípoló légzés, hypotensio, anaphylaxia.

Sokk esetén a standard sokk-ellenes terápiás eljárásokat kell alkalmazni.

A 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feloldott ADVATE esetén az injektálható térfogat lecsökkenése miatt, ha túlérzékenységi reakciók lépnek fel, akkor az injekció abbahagyására rövidebb idő áll rendelkezésre. Ezért a 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feloldott ADVATE injektálásakor elővigyázatosság szükséges, különösen gyermekek esetén.

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejezik ki.

Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor expozíciójával

arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikkra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerváltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitorszintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

Az ADVATE helytelen beadása

A 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feloldott ADVATE helytelen (intraarteriális vagy paravénás) beadása az injekció beadása helyén jelentkező enyhe, rövid ideig tartó reakciókat, pl. bevérzést és erythemát okozhat.

A katéter használatával kapcsolatos fertőzés a kezelés során

Ha centrális vénás kanül behelyezése szükséges, mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, többek között a helyi fertőzések, a bacteraemia és a kanül helyén fellépő thrombosis kockázatát.

A segédanyaggal kapcsolatos megfontolások

Nátrium

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által javasolt 2 g maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát, hogy dokumentálva legyen a beteg és a készítmény gyártási száma közötti kapcsolat.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek az ADVATE-tel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A VIII-as faktorról nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatokon. Figyelembe véve, hogy a haemophilia A ritkán fordul elő nőknél, nincs tapasztalat a VIII-as faktor terhesség ideje alatt való alkalmazására vonatkozóan. Ezért a VIII-as faktort csak abban az esetben szabad alkalmazni terhesség és szoptatás alatt, ha az egyértelműen indokolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ADVATE-tel végzett klinikai vizsgálatokban összesen 418 beteg vett részt (legalább egyszeri ADVATE-expozícióval), és összesen 93 mellékhatást jeleztek. A leggyakrabban fellépett mellékhatás a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) megjelenése, a fejfájás és a láz volt.

Ritkán túlérzékenységi, illetve allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, égő-, csípő érzést az infúzió beadási helyén, hidegrázást, bőrpírt, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotenziót, lethargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorítást, bizsergést, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, ami egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) progreddiált.

Egér- és/vagy hörcsögfehérjék elleni antitestek alakulhatnak ki, hozzájuk kapcsolódó túlérzékenységi reakciókkal.

VIII-as faktorról – így például ADVATE-tel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ezen inhibitorok megjelenése elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi 2. számú táblázat azoknak a vizsgált személyeknek az előfordulási gyakoriságát ismerteti, akiknél a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban gyógyszer mellékhatást figyeltek meg. A táblázat a MedDRA rendszer szerinti szervrendszer-csoportosítást és a preferált megnevezések szintjét követi.

A gyakorisági kategóriákat a következő megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. sz. táblázat: Gyógyszer mellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság ^a
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Influenza	Nem gyakori
	Laryngitis	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktorok gátlása (inhibitorok)	Nem gyakori (PTP) ^d Nagyon gyakori (PUP) ^d
	Lymphangitis	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció	Nem ismert
	Túlérzékenység ^c	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
	Szédülés	Nem gyakori
	Emlékezetzavar	Nem gyakori
	Syncope	Nem gyakori
	Tremor	Nem gyakori
	Migrén	Nem gyakori
	Dysgeusia	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szemgyulladás	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívdobogásérzés	Nem gyakori

2. sz. táblázat: Gyógyszermellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Nem gyakori
	Hőhullám	Nem gyakori
	Sápadtság	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nem gyakori
	Felhasi fájdalom	Nem gyakori
	Hányinger	Nem gyakori
	Hányás	Nem gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Nem gyakori
	Kiütés	Nem gyakori
	Hyperhidrosis	Nem gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Gyakori
	Perifériás oedema	Nem gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nem gyakori
	Mellkasi diszkomfort	Nem gyakori
	Hidegrázás	Nem gyakori
	Rossz közérzet	Nem gyakori
	Haematoma az ér megszúrásának helyén	Nem gyakori
	Fáradtság	Nem ismert
	Reakció az injekció helyén	Nem ismert
	Gyengélkedés	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Monocytaszám növekedése	Nem gyakori
	VIII-as alvadási faktor szintje csökkent ^b	Nem gyakori
	Hematokrit csökkenése	Nem gyakori
	Kóros laboratóriumi lelet	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövödmények	A beavatkozás utáni szövödmény	Nem gyakori
	A beavatkozás utáni vérzés	Nem gyakori
	A beavatkozás helyén fellépő reakció	Nem gyakori

- a) Az ADVATE készítményt kapó betegek teljes számából (418) számítva.
- b) A VIII-as véralvadási faktor szintjének váratlan csökkenése egy betegnél fordult elő a műtétet követően folyamatosan adott ADVATE infúzió ideje alatt (a 10–14. posztoperatív napon). A haemostasis mindvégig megtartott volt, illetve a 15. posztoperatív napra a VIII-as faktor plazmaszintje és clearance (kiürülési) rátája egyaránt a megfelelő szintre tért vissza. A folyamatos infúzió, illetve a vizsgálat befejezését követően a VIII-as faktorról szemben kialakuló inhibitorok kimutatására irányuló vizsgálatok eredményei negatívak voltak.
- c) E gyógyszermellékhatás magyarázatát lásd az alábbi pontban.
- d) A gyakoriság az összes VIII-as faktor készítmény klinikai vizsgálatain alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patients) = korábban még nem kezelt betegek.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A gyártási eljárásból eredő maradványanyagok specifikus mellékhatásai

A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták a kínai hörcsög ovárium sejtek fehérjéivel szembeni antitesteket, 3 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 4 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő, klinikai tüneteket azonban nem mutatott. A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták az egér IgG-vel szembeni antitesteket, 10 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 2 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő. Ezek közül négyenél előfordult a vizsgálati gyógyszer több alkalommal történt adása közül néhány egyedi esetben urticaria, viszketés, kiütés és enyhén emelkedett eosinophilszám.

Túlérzékenység

Az allergiás típusú reakciók, többek között az anaphylaxia, szédülés, paraesthesia, kiütés, bőrpír, arcduzzanat, urticaria és pruritus formájában nyilvánultak meg.

Gyermekek

A korábban nem kezelt gyermekeknél az inhibitorok kialakulásán és a kanülök használatával kapcsolatos szövödményeken kívül a klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki életkorra jellemző, a mellékhatásokban mutatkozó eltéréseket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktorról történő kezelés során túladagolás tüneteiről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérzéscsillapítók: VIII-as véralvadási faktor. ATC kód: B02BD02.

A VIII-as faktor/von Willebrand faktor komplex két, különböző fiziológiai funkciót ellátó molekulából áll (a VIII-as faktor és a von Willebrand faktor). Az ADVATE rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktort (oktokog alfát), egy olyan glikoproteint tartalmaz, amely biológiailag egyenértékű a humán plazmában található VIII-as faktor glikoproteinnel.

Az oktokog alfa egy glikoprotein, amely 2332 aminosavat tartalmaz, molekulatömege megközelítőleg 280 kD. Vérzékenységben szenvedő betegnél infúzióban alkalmazva az oktokog alfa a vérkeringésben található endogén von Willebrand faktorhoz kötődik. Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX-es faktor kofaktoraként viselkedik, és felgyorsítja a X-es faktor aktivált faktorrá való átalakítását. Az aktivált X-es faktor a prothrombint thrombinná alakítja át. Ezután a thrombin a fibrinogént fibrinné alakítja át, ami lehetővé teszi a véralvadást. A haemophilia A nemhez kötődő örökletes véralvadási zavar, amely a VIII-as faktor csökkent aktivitásában nyilvánul meg, amely az ízületek, izmok és belső szervek súlyos vérzéséhez vezet; a vérzés spontán vagy balesetek és műtéti beavatkozások következtében léphet fel. A faktorpótló kezelés hatására emelkedik a VIII-as faktor plazmaszintje, ami lehetővé teszi a VIII-as faktorhiány ideiglenes pótlását és a vérzékenység csökkentését.

Az inhibitorokkal rendelkező betegek esetén immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat gyűjtöttek. A korábban nem kezelt betegeket tanulmányozó 060103. számú vizsgálat egyik alvizsgálatában 11, korábban nem kezelt betegnél dokumentáltak immuntolerancia indukció kezelést. Immuntolerancia indukció miatt kezelt 30 gyermekgyógyászati beteg adatainak retrospektív áttekintése történt meg (a 060703. számú vizsgálatban). Egy beavatkozással nem járó, prospektív, nyilvántartás (PASS-INT-004) keretében 44 gyermekgyógyászati és felnőtt beteg esetében dokumentáltak immuntolerancia indukciót, akik közül 36 személy teljesítette az immuntolerancia indukció kezelést. Az adatok azt mutatják, hogy immuntolerancia elérhető.

A 060201. számú vizsgálatban 53, korábban kezelt betegnél kétféle hosszú távú megelőző kezelési sémát hasonlítottak össze: az egyik séma egy személyre szabott, farmakokinetikailag irányított adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–80 NE VIII-as faktor, 72 ± 6 órás időközökkel, $n = 23$), a másik séma pedig standard megelőzési adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor, 48 ± 6 órás időközökkel, $n = 30$). A farmakokinetikailag irányított adagolási rend (egy konkrét képlet alapján) azt célozta, hogy a VIII-as faktor minimumszintje legalább 1%-os maradjon az adagok közötti 72 órás időszakokban. Az ebből a vizsgálatból származó adatok azt

mutatják, hogy a kétféle megelőzési adagolási rend összehasonlítható volt a vérzési arányok csökkenésének tekintetében.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ADVATE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a következő indikációkban: haemophilia A (veleszületett VIII-as faktor deficiencia), „immuntolerancia indukció (ITI) olyan haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél, akiknél VIII-as faktor elleni antitestek alakultak ki”, valamint „vérzések kezelése és megelőzése haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél” (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ADVATE-tel kapcsolatos farmakokinetikai vizsgálatokat korábban kezelt súlyos és mérsékelt súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 2% vagy annál kevesebb) szenvedő betegeken végezték. A plazmavizsgálatokat, melyekben egyfázisú véralvadási próbát alkalmaztak, egy központi laboratóriumban végezték.

Összesen 195, súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb) szenvedő betegtől származnak a farmakokinetikai paraméterek, amelyek bekerültek a protokoll szerinti farmakokinetikai analízis készletbe. A farmakokinetikai paraméterek összegzésére elemzési kategóriákat használtak: kisgyermek (1 hónapostól 2 éves korig), gyermek (2 -től 5 éves korig), idősebb gyermek (5 -től 12 éves korig), serdülő (12-től 18 éves korig), felnőtt (18 éves és idősebb), az életkort a farmakokinetikai infúzió beadásának időpontjában vették fel.

3.sz. táblázat: Az ADVATE farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása életkori csoportonként, súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek körében (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb)					
Paraméter (átlag ± szórás [SD])	Kisgyermekek (n=5)	Gyermekek (n=30)	Idősebb gyermekek (n=18)	Serdülők (n=33)	Felnőttek (n=109)
Teljes AUC (NE*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigált növekményes faktorszint-emelkedés C _{max} -nál (NE/dl per NE/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Felezési idő (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximális plazmakoncentráció az infúzió után (NE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Átlagos tartózkodási idő (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Kiszámítása: (C_{max} – a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint) osztva az adaggal (mely NE/kg-ban van kifejezve), ahol C_{max} a VIII-as faktor infúzió után mért maximális szintje.

Az ADVATE biztonságossága és vérzéscsillapítási hatásossága gyermekek esetében hasonló volt a felnőtt betegeknél megfigyeltékhez. A fiatal gyermekekben (6 év alattiak) részben a magasabb testtömegre (kg) vetített plazmatérfogatuk miatt a korrigált faktorszint-emelkedés (*adjusted recovery*) és a terminális felezési idő (t_{1/2}) mintegy 20%-kal alacsonyabb volt, mint felnőtteknél.

A korábban nem kezelt betegek esetében jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut toxicitási, ismételt dózistoxicitási, helyi toxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Egy nyulakon végzett, lokális toleranciára irányuló vizsgálat azt mutatta, hogy a 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feldoldott ADVATE jól tolerálható intravénás beadás után. Intraarteriális, illetve paravénás beadás után enyhe, múló pírt figyeltek meg az alkalmazás helyén. Ezzel összefüggő nemkívánt hisztopatológiai elváltozás nem volt megfigyelhető, ami azt jelzi, hogy a fellépő reakció átmeneti jellegű volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Mannitol

Nátrium-klorid

Hisztidin

Trehalóz

Kalcium-klorid

Trometamol

Poliszorbát 80

Redukált glutation

Oldószer

Steril, injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel és oldószerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldás után mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Azonban kimutatták, hogy a készítmény 25°C-on tárolva 3 órán át kémiaileg és fizikailag stabil marad.

A lejáratási idő alatt a készítmény egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. A szobahőmérsékleten való 6 hónapos tárolás lejáratának időpontját fel kell jegyezni a gyógyszer dobozán. A készítmény nem tárolható újra hűtőszekrényben.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

ADVATE, BAXJECT II készülékkel: A fénytől való védelem érdekében a készítmény injekciós üvegét tartsa a dobozában.

ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: A fénytől való védelem érdekében a lezárt buboréksomagolást tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Mind a port tartalmazó, mind a 2 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg I. típusú üvegből készült, klórbutil vagy brómbutil gumidugóval lezárva. A készítmény az alábbi kiszerelések valamelyikében kerül forgalomba:

- ADVATE, BAXJECT II készülékkel: Az egyes csomagok egy darab port tartalmazó injekciós üveget, egy darab 2 ml-es oldószeres injekciós üveget és egy, az injekció feloldásához szükséges készüléket (BAXJECT II) tartalmaznak.
- ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: Az egyes csomagok egy felhasználásra kész BAXJECT III rendszert tartalmaznak légmentesen lezárt buborékcsomagolásban (a port tartalmazó és a 2 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg gyárilag rá van csatlakoztatva a feloldórendszerre).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az ADVATE-et a készítmény feloldása után intravénásan kell alkalmazni.

Az elkészített oldatot meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e idegen részecskéket, és/vagy nincs-e elszíneződve.

A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

Nem szabad felhasználni az oldatot, ha az zavaros, vagy ha üledék látható benne.

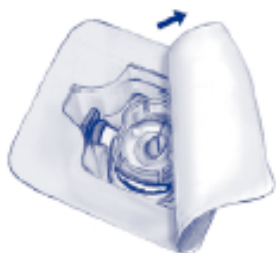
- Az injekció beadásához Luer-lock csatlakozóvéggel ellátott fecskendő szükséges.
- A készítményt a feloldás után három órán belül fel kell használni.
- Feloldás után a készítményt nem szabad visszahűteni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Feloldás a BAXJECT II készülékkel

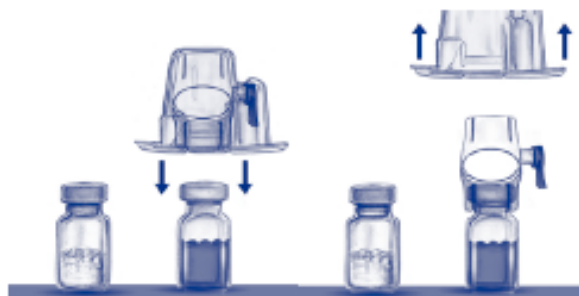
- A készítmény feloldásához kizárólag a csomagban található steril injekcióhoz való vizet és a feloldáshoz szükséges készüléket szabad használni.
 - Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 - Az aszepszis szabályait be kell tartani.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki az ADVATE port és az oldószeres injekciós üveget a hűtőszekrényből és engedje 15–25 °C-ra melegedni.
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet!
 3. Vegye le a port tartalmazó és az oldószeres injekciós üvegről a zárókupakot.
 4. Az alkoholos tamponnal tisztítsa meg a dugókat. Helyezze az injekciós üvegeket egy sima tiszta felületre.
 5. Bontsa fel a BAXJECT II készülék csomagolását. Úgy húzza le a papírfedelet, hogy ne nyúljon a belsejébe (a. Ábra). Ne vegye ki a készüléket a csomagból. Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 6. Fordítsa meg a csomagot és szűrje be a tiszta műanyag tűt az oldószeres injekciós üveg dugójába. A pereménél fogva húzza le a csomagolást a BAXJECT II készülékről (b. Ábra). Ne vegye le a BAXJET II készülék kék zárókupakját.
 7. Feloldás céljából csak az injekcióhoz való sterilizált víz és a csomagolásban található feloldásra szánt eszköz használható. Fordítsa meg az összeillesztett BAXJECT II készüléket és oldószeres injekciós üveget úgy, hogy az oldószeres injekciós üveg felülre kerüljön. Szűrje be a fehér műanyag tűt az ADVATE por injekciós üvegének dugójába. A kialakult vákuum miatt az oldószert átfolyik az ADVATE por injekciós üvegébe (c. ábra).
 8. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem

engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.

a. ábra



b. ábra



c. ábra

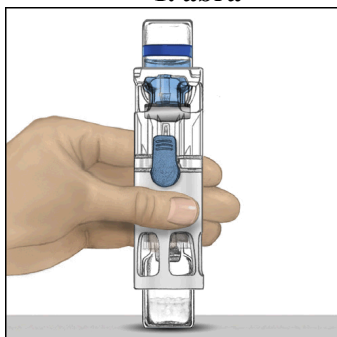


Feloldás a BAXJECT III rendszerrel

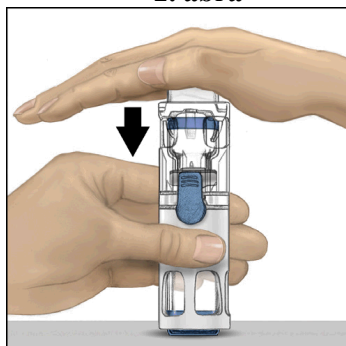
- Ne használja fel, ha a fedél nem zárja légmentesen a buboréksomagolást.

1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki a hűtőszekrényből a lezárt buboréksomagolást (amely tartalmazza a por és az oldószer injekciós üvegét, a feloldórendszerhez gyárilag csatlakoztatva), és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni (15–25 °C).
2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.
3. A fedél lehúzásával nyissa ki az ADVATE csomagolását. Vegye ki a BAXJECT III rendszert a buboréksomagolásból.
4. Helyezze az ADVATE készítményt sima felületre oly módon, hogy az oldószert tartalmazó injekciós üveg legyen felül (1. ábra). Az oldószert tartalmazó injekciós üveg kék csíkkal van megjelölve. Ne vegye le a kék zárókupakot mindaddig, amíg egy későbbi lépésben erre utasítást nem kap.
5. Az egyik kezével tartsa meg a BAXJECT III rendszerben lévő ADVATE készítményt, a másik kezével pedig határozottan nyomja le az oldószert tartalmazó injekciós üveget, amíg mindkét injekciós üveg teljesen betolódik a rendszerbe, és az oldószer lefolyik az ADVATE injekciós üvegébe (2. ábra). Ne döntse meg a rendszert, amíg az oldószer teljesen át nem folyt.
6. Ellenőrizze, hogy az összes oldószer átfolyt-e. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.

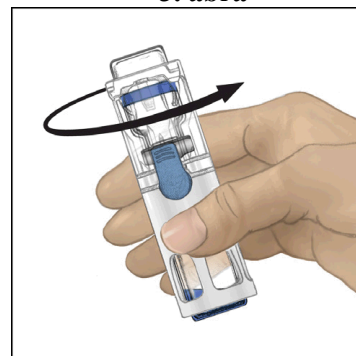
1. ábra



2. ábra



3. ábra



Alkalmazás

Az aszepszis szabályait betartva

A parenteralisan alkalmazott gyógyszerek alkalmazása előtt – amennyiben az oldat és a csomagolás lehetővé teszi, – meg kell nézni, hogy tartalmaznak-e szemcsés anyagot. Kizárólag tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni.

1. Vegye le a BAXJECT II készülék / BAXJECT III rendszer kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II készülékhez / BAXJECT III rendszerhez.
2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a a feloldott készítményt a fecskendőbe.
3. Távolítsa el a fecskendőt.
4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tűt. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet nem túllépve, intravénásan kell beadni. Az ADVATE beadása előtt illetve annak ideje alatt ellenőrizni kell a pulzust. Amennyiben a pulzusszám lényegesen szaporábbá válik, az infúziós sebesség csökkentésével vagy az infúzió átmeneti megszakításával a tünetek általában gyorsan megszűnnek (lásd a 4.4 és 4.8 pontot).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Ausztria
medinfoEMEA@takeda.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. március 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A készítmény 1000 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az ADVATE milliliterenként hozzávetőlegesen 500 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz.

A készítmény aktivitását (NE) az Európai Gyógyszerkönyv által előírt kromogén assay-vel határozzák meg. Az ADVATE specifikus aktivitásának értéke körülbelül 4520–11 300 NE/mg protein.

Az oktokog alfa (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) egy tisztított fehérje, amely 2332 aminosavat tartalmaz. Kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns technológiával állítják elő. A készítmény előállításakor – a sejtenyészeti folyamat, a tisztítás vagy végső elkészítés során – nem adnak hozzá semmilyen emberi vagy állati eredetű (exogén) fehérjét.

Ismert hatású segédanyagok:

Ez a gyógyszer 0,45 mmol nátriumot (10 mg) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: Fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.

Oldószer: Átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Haemophilia A-ban (öröklött VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél fellépő vérzés kezelésére és megelőzésére. Az ADVATE alkalmazása minden korcsoportban javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében gyakorlott orvos felügyeletével kell végezni, olyan helyen, ahol anaphylaxia esetén azonnal rendelkezésre állnak az újraélesztés feltételei.

Adagolás

A faktor-pótló kezelés adagját és időtartamát a VIII-as faktor hiány súlyosságának, a vérzés helyének és mértékének, illetve a beteg állapotának függvényében kell meghatározni.

A VIII-as faktor egységeinek számát a WHO (Egészségügyi Világszervezet) által a VIII-as faktor termékekre kidolgozott standard szerint Nemzetközi Egységben (NE) határozzák meg.

A VIII-as faktor plazmában kifejtett hatását százalékban (a normális humán plazmához viszonyítva) vagy Nemzetközi Egységben (a plazma VIII-as faktor tartalmára megadott nemzetközi standard szerint) fejezik ki.

Egy Nemzetközi Egységnyi (NE) VIII-as faktor aktivitása megfelel 1 ml normális emberi plazmában található VIII-as faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A szükséges adagot azon az empirikus alapon számítják ki, hogy 1 NE/testtömegkilogramm VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását 2 NE/dl-rel növeli. A szükséges adagolást a következő képlet alapján számítják ki:

$$\text{Szükséges egységek (NE)} = \text{testtömeg (kg)} \times \text{VIII-as faktor szint kívánt emelkedése (\%)} \times 0,5.$$

A következő vérzések esetén a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott plazma aktivitási szintek alá a kezelési időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). Az alábbi 1. sz. táblázat a vérzések és műtétek esetében szolgál útmutatással az adagolás meghatározásához:

1. sz. táblázat: vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolás		
A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
Vérzés		
Korai haemarthros, izom- vagy szájüregi vérzés.	20–40	Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.	30–60	Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.
Életveszélyes vérzések.	60–100	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.
Műtéti beavatkozások		
<i>Kisebb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)	30–60	24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.
<i>Jelentősebb beavatkozások</i>	80–100 (pre- és posztoperatív)	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor-titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A kezelés folyamán az adagok, továbbá az injekciók gyakoriságának meghatározásához ajánlott a VIII-as faktor plazmaszintet pontosan megállapítani. A szubsztitúciós terápia hatását a plazma VIII-as faktor aktivitásának vizsgálatával pontosan ellenőrizni kell, mely különösen a jelentősebb műtéti beavatkozások esetében elengedhetetlen. A különböző betegek másképpen reagálnak

a VIII-as faktorra, így *in vivo* körülmények között eltérő VIII-as faktor szint alakulhat ki és más lehet a felezési idő.

Megelőzés

A súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegeknek a vérzés hosszú távú megelőzéséhez szükséges szokásos adag 2-3 naponta testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor.

Gyermekek

A gyermekgyógyászati betegek (0 és 18 éves kor között) szükség szerinti kezelésének adagolása nem tér el a felnőttekétől. 6 évesnél fiatalabb betegeknek hetente 3-4 alkalommal testtömegkilogrammonként 20–50 NE VIII-as faktor alkalmazása javasolt megelőző kezelésként.

Az alkalmazás módja

Az ADVATE injekciót intravénásan kell alkalmazni. Amennyiben a készítmény alkalmazását nem egészségügyi szakember végzi, megfelelő tréning elvégzése szükséges.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a beteg számára kényelmes legyen; az infúzió sebessége maximum 10 ml/min lehet.

Feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, idegen részecskéktől mentes és pH-ja 6,7–7,3 közötti. A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az egér- vagy hörcsögfehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység

Az ADVATE esetében beszámoltak allergiás típusú túlérzékenységi reakciókról, többek között anaphylaxiáról is. A készítmény nyomokban egérből és hörcsögből származó fehérjét tartalmaz. Túlérzékenységi tünetek jelentkezése esetén a betegeknek haladéktalanul meg kell szakítaniuk a kezelést, és orvoshoz kell fordulniuk. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről: urticaria, generalizált urticaria, mellkasi szorítás, sípoló légzés, hypotensio, anaphylaxia.

Sokk esetén a standard sokk-ellenes terápiás eljárásokat kell alkalmazni.

A 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feloldott ADVATE esetén az injektálandó térfogat lecsökkenése miatt, ha túlérzékenységi reakciók lépnek fel, akkor az injekció abbahagyására rövidebb idő áll rendelkezésre. Ezért a 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feloldott ADVATE injektálásakor elővigyázatosság szükséges, különösen gyermekek esetén.

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejezik ki. Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor expozíciójával arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikkra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt

betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerváltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitorszintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

Az ADVATE helytelen beadása

A 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feloldott ADVATE helytelen (intraarteriális vagy paravénás) beadása az injekció beadása helyén jelentkező enyhe, rövid ideig tartó reakciókat, pl. bevérzést és erythemát okozhat.

A katéter használatával kapcsolatos fertőzés a kezelés során

Ha centrális vénás kanül behelyezése szükséges, mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, többek között a helyi fertőzések, a bacteraemia és a kanül helyén fellépő thrombosis kockázatát.

A segédanyaggal kapcsolatos megfontolások

Nátrium

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által javasolt 2 g maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát, hogy dokumentálva legyen a beteg és a készítmény gyártási száma közötti kapcsolat.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek az ADVATE-tel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A VIII-as faktoral nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatokon. Figyelembe véve, hogy a haemophilia A ritkán fordul elő nőknél, nincs tapasztalat a VIII-as faktor terhesség ideje alatt való alkalmazására vonatkozóan. Ezért a VIII-as faktort csak abban az esetben szabad alkalmazni terhesség és szoptatás alatt, ha az egyértelműen indokolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ADVATE-tel végzett klinikai vizsgálatokban összesen 418 beteg vett részt (legalább egyszeri ADVATE-expozícióval), és összesen 93 mellékhatást jeleztek. A leggyakrabban fellépett mellékhatás a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) megjelenése, a fejfájás és a láz volt.

Ritkán túlérzékenységi, illetve allergiás reakciókat (köztük angioedemát, égő-, csípő érzést az infúzió beadási helyén, hidegrázást, bőrpírt, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotenziót, lethargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorítást, bizsergést, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, ami egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) progressziált.

Egér- és/vagy hörcsögfehérjék elleni antitestek alakulhatnak ki, hozzájuk kapcsolódó túlérzékenységi reakciókkal.

VIII-as faktoral – így például ADVATE-tel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ezen inhibitorok megjelenése elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi 2. számú táblázat azoknak a vizsgált személyeknek az előfordulási gyakoriságát ismerteti, akiknél a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban gyógyszer mellékhatást figyeltek meg. A táblázat a MedDRA rendszer szerinti szervrendszer-csoportosítást és a preferált megnevezések szintjét követi.

A gyakorisági kategóriákat a következő megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. sz. táblázat: Gyógyszer mellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Influenza	Nem gyakori
	Laryngitis	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktorok gátlása (inhibitorok)	Nem gyakori (PTP) ^d Nagyon gyakori (PUP) ^d
	Lymphangitis	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció	Nem ismert
	Túlérzékenység ^c	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
	Szédülés	Nem gyakori
	Emlékezet zavar	Nem gyakori
	Syncope	Nem gyakori
	Tremor	Nem gyakori
	Migrén	Nem gyakori
	Dysgeusia	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szemgyulladás	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívdobogásérzés	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Nem gyakori
	Hóhullám	Nem gyakori
	Sápadtság	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nem gyakori

2. sz. táblázat: Gyógyszermellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nem gyakori
	Felhasi fájdalom	Nem gyakori
	Hányinger	Nem gyakori
	Hányás	Nem gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Nem gyakori
	Kiütés	Nem gyakori
	Hyperhidrosis	Nem gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Gyakori
	Perifériás oedema	Nem gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nem gyakori
	Mellkasi diszkomfort	Nem gyakori
	Hidegrázás	Nem gyakori
	Rossz közérzet	Nem gyakori
	Haematoma az ér megszúrásának helyén	Nem gyakori
	Fáradtság	Nem ismert
	Reakció az injekció helyén	Nem ismert
	Gyengélkedés	Nem ismert
	Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Monocytaszám növekedése
VIII-as alvadási faktor szintje csökkent ^b		Nem gyakori
Hematokrit csökkenése		Nem gyakori
Kóros laboratóriumi lelet		Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	A beavatkozás utáni szövődmény	Nem gyakori
	A beavatkozás utáni vérzés	Nem gyakori
	A beavatkozás helyén fellépő reakció	Nem gyakori

- a) Az ADVATE készítményt kapó betegek teljes számából (418) számítva.
- b) A VIII-as véralvadási faktor szintjének váratlan csökkenése egy betegnél fordult elő a műtétet követően folyamatosan adott ADVATE infúzió ideje alatt (a 10–14. posztoperatív napon). A haemostasis mindvégig megtartott volt, illetve a 15. posztoperatív napra a VIII-as faktor plazmaszintje és clearance (kiürülési) rátája egyaránt a megfelelő szintre tért vissza. A folyamatos infúzió, illetve a vizsgálat befejezését követően a VIII-as faktorról szemben kialakuló inhibitorok kimutatására irányuló vizsgálatok eredményei negatívak voltak.
- c) E gyógyszermellékhatás magyarázatát lásd az alábbi pontban.
- d) A gyakoriság az összes VIII-as faktor készítmény klinikai vizsgálatain alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patients) = korábban még nem kezelt betegek.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A gyártási eljárásból eredő maradványanyagok specifikus mellékhatásai

A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták a kínai hörcsög ovárium sejtek fehérjéivel szembeni antitesteket, 3 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 4 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő, klinikai tüneteket azonban nem mutatott. A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták az egér IgG-vel szembeni antitesteket, 10 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 2 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő. Ezek közül négyenél előfordult a vizsgálati gyógyszer több alkalommal történt adása közül néhány egyedi esetben urticaria, viszketés, kiütés és enyhén emelkedett eosinophilszám.

Túlérzékenység

Az allergiás típusú reakciók, többek között az anaphylaxia, szédülés, paraesthesia, kiütés, bőrpír, arcduzzanat, urticaria és pruritus formájában nyilvánultak meg.

Gyermekek

A korábban nem kezelt gyermekeknél az inhibitorok kialakulásán és a kanulók használatával kapcsolatos szövődmények kivül a klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki életkorra jellemző, a mellékhatásokban mutatkozó eltéréseket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktorról történő kezelés során túlادagolás tüneteiről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérzéscsillapítók: VIII-as véralvadási faktor. ATC kód: B02BD02.

A VIII-as faktor/von Willebrand faktor komplex két, különböző fiziológiai funkciót ellátó molekulából áll (a VIII-as faktor és a von Willebrand faktor). Az ADVATE rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktort (oktokog alfát), egy olyan glikoproteint tartalmaz, amely biológiailag egyenértékű a humán plazmában található VIII-as faktor glikoproteinnel.

Az oktokog alfa egy glikoprotein, amely 2332 aminosavat tartalmaz, molekulatömege megközelítőleg 280 kD. Vérzékenységben szenvedő betegnél infúzióban alkalmazva az oktokog alfa a vérkeringésben található endogén von Willebrand faktorhoz kötődik. Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX-es faktor kofaktoraként viselkedik, és felgyorsítja a X-es faktor aktivált faktorrá való átalakítását. Az aktivált X-es faktor a prothrombint thrombinná alakítja át. Ezután a thrombin a fibrinogént fibrinné alakítja át, ami lehetővé teszi a véralvadást. A haemophilia A nemhez kötődő örökletes véralvadási zavar, amely a VIII-as faktor csökkent aktivitásában nyilvánul meg, amely az ízületek, izmok és belső szervek súlyos vérzéséhez vezet; a vérzés spontán vagy balesetek és műtéti beavatkozások következtében léphet fel. A faktorpótló kezelés hatására emelkedik a VIII-as faktor plazmaszintje, ami lehetővé teszi a VIII-as faktorhiány ideiglenes pótlását és a vérzékenység csökkentését.

Az inhibitorokkal rendelkező betegek esetén immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat gyűjtöttek. A korábban nem kezelt betegeket tanulmányozó 060103. számú vizsgálat egyik alvizsgálatában 11, korábban nem kezelt betegnél dokumentáltak immuntolerancia indukció kezelést. Immuntolerancia indukció miatt kezelt 30 gyermekgyógyászati beteg adatainak retrospektív áttekintése történt meg (a 060703. számú vizsgálatban). Egy beavatkozással nem járó, prospektív, nyilvántartás (PASS-INT-004) keretében 44 gyermekgyógyászati és felnőtt beteg esetében dokumentáltak immuntolerancia indukciót, akik közül 36 személy teljesítette az immuntolerancia indukció kezelést. Az adatok azt mutatják, hogy immuntolerancia elérhető.

A 060201. számú vizsgálatban 53, korábban kezelt betegnél kétféle hosszú távú megelőző kezelési sémát hasonlítottak össze: az egyik séma egy személyre szabott, farmakokinetikailag irányított adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–80 NE VIII-as faktor, 72 ± 6 órás időközökkel, $n = 23$), a másik séma pedig standard megelőzési adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor, 48 ± 6 órás időközökkel, $n = 30$). A farmakokinetikailag irányított adagolási rend (egy konkrét képlet alapján) azt célozta, hogy a VIII-as faktor minimumszintje legalább 1%-os maradjon az adagok közötti 72 órás időszakokban. Az ebből a vizsgálatból származó adatok azt mutatják, hogy a kétféle megelőzési adagolási rend összehasonlítható volt a vérzési arányok csökkenésének tekintetében.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ADVATE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a következő indikációkban: haemophilia A (veleszületett VIII-as faktor deficiencia), „immuntolerancia indukció (ITI) olyan haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknek, akiknél VIII-as faktor elleni antitestek alakultak ki”, valamint „vérzések kezelése és megelőzése haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknek” (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ADVATE-tel kapcsolatos farmakokinetikai vizsgálatokat korábban kezelt súlyos és mérsékelt súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 2% vagy annál kevesebb) szenvedő betegeken végezték. A plazmavizsgálatokat, melyekben egyfázisú véralvadási próbát alkalmaztak, egy központi laboratóriumban végezték.

Összesen 195, súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb) szenvedő betegtől származnak a farmakokinetikai paraméterek, amelyek bekerültek a protokoll szerinti farmakokinetikai analízis készletbe. A farmakokinetikai paraméterek összegzésére elemzési kategóriákat használtak: kisgyermek (1 hónapostól 2 éves korig), gyermek (2 -től 5 éves korig), idősebb gyermek (5 -től 12 éves korig), serdülő (12-től 18 éves korig), felnőtt (18 éves és idősebb), az életkort a farmakokinetikai infúzió beadásának időpontjában vették fel.

3.sz. táblázat: Az ADVATE farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása életkori csoportonként, súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek körében (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb)					
Paraméter (átlag ± szórás [SD])	Kisgyermekek (n=5)	Gyermekek (n=30)	Idősebb gyermekek (n=18)	Serdülők (n=33)	Felnőttek (n=109)
Teljes AUC (NE*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigált növekményes faktorszint-emelkedés C _{max} -nál (NE/dl per NE/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Felezési idő (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximális plazmakoncentráció az infúzió után (NE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Átlagos tartózkodási idő (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Kiszámítása: (C_{max} – a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint) osztva az adaggal (mely NE/kg-ban van kifejezve), ahol C_{max} a VIII-as faktor infúzió után mért maximális szintje.

Az ADVATE biztonságossága és vérzéscsillapítási hatásossága gyermekek esetében hasonló volt a felnőtt betegeknek megfigyeltékhez. A fiatal gyermekekben (6 év alattiak) részben a magasabb testtömegre (kg) vetített plazmatérfogatuk miatt a korrigált faktorszint-emelkedés (*adjusted recovery*) és a terminális felezési idő (t_{1/2}) mintegy 20%-kal alacsonyabb volt, mint felnőtteknél.

A korábban nem kezelt betegek esetében jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut toxicitási, ismételt dózistoxicitási, helyi toxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Egy nyulakon végzett, lokális toleranciára irányuló vizsgálat azt mutatta, hogy a 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feldoldott ADVATE jól tolerálható intravénás beadás után. Intraarteriális, illetve paravénás beadás után enyhe, múló pír figyeltek meg az alkalmazás helyén. Ezzel összefüggő nemkívánt hisztopatológiai elváltozás nem volt megfigyelhető, ami azt jelzi, hogy a fellépő reakció átmeneti jellegű volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Mannitol
Nátrium-klorid
Hisztidin
Trehalóz
Kalcium-klorid
Trometamol
Poliszorbát 80
Redukált glutation

Oldószer

Steril, injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel és oldószerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldás után mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Azonban kimutatták, hogy a készítmény 25°C-on tárolva 3 órán át kémiaileg és fizikailag stabil marad.

A lejárató idő alatt a készítmény egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. A szobahőmérsékleten való 6 hónapos tárolás lejáratának időpontját fel kell jegyezni a gyógyszer dobozán. A készítmény nem tárolható újra hűtőszekrényben.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

ADVATE, BAXJECT II készülékkel: A fénytől való védelem érdekében a készítmény injekciós üvegét tartsa a dobozában.

ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: A fénytől való védelem érdekében a lezárt buboréksomagolást tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Mind a port tartalmazó, mind a 2 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg I. típusú üvegből készült, klórbutil vagy brómbutil gumidugóval lezárva. A készítmény az alábbi kiszerelések valamelyikében kerül forgalomba:

- ADVATE, BAXJECT II készülékkel: Az egyes csomagok egy darab port tartalmazó injekciós üveget, egy darab 2 ml-es oldószeres injekciós üveget és egy, az injekció feloldásához szükséges készüléket (BAXJECT II) tartalmaznak.
- ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: Az egyes csomagok egy felhasználásra kész BAXJECT III rendszert tartalmaznak légmentesen lezárt buborékcsomagolásban (a port tartalmazó és a 2 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg gyárilag rá van csatlakoztatva a feloldórendszerre).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az ADVATE-et a készítmény feloldása után intravénásan kell alkalmazni.

Az elkészített oldatot meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e idegen részecskéket, és/vagy nincs-e elszíneződve.

A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

Nem szabad felhasználni az oldatot, ha az zavaros, vagy ha üledék látható benne.

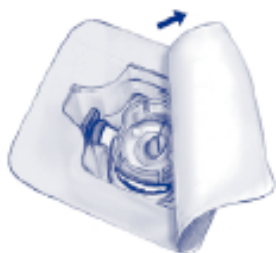
- Az injekció beadásához Luer-lock csatlakozóvéggel ellátott fecskendő szükséges.
- A készítményt a feloldás után három órán belül fel kell használni.
- Feloldás után a készítményt nem szabad visszahűteni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Feloldás a BAXJECT II készülékkel

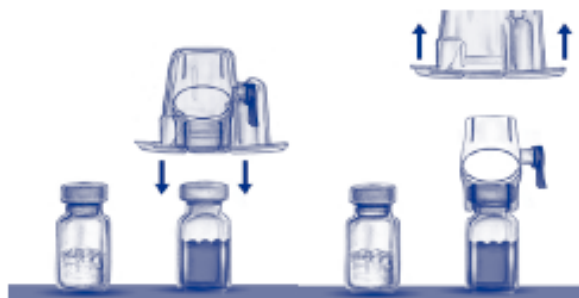
- A készítmény feloldásához kizárólag a csomagban található steril injekcióhoz való vizet és a feloldáshoz szükséges készüléket szabad használni.
 - Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 - Az aszepszis szabályait be kell tartani.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki az ADVATE port és az oldószeres injekciós üveget a hűtőszekrényből és engedje 15–25 °C-ra melegedni.
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet!
 3. Vegye le a port tartalmazó és az oldószeres injekciós üvegről a zárókupakot.
 4. Az alkoholos tamponnal tisztítsa meg a dugókat. Helyezze az injekciós üvegeket egy sima tiszta felületre.
 5. Bontsa fel a BAXJECT II készülék csomagolását. Úgy húzza le a papírfedelet, hogy ne nyúljon a belsejébe (a. Ábra). Ne vegye ki a készüléket a csomagból. Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 6. Fordítsa meg a csomagot és szűrje be a tiszta műanyag tűt az oldószeres injekciós üveg dugójába. A pereménél fogva húzza le a csomagolást a BAXJECT II készülékről (b. Ábra). Ne vegye le a BAXJET II készülék kék zárókupakját.
 7. Feloldás céljából csak az injekcióhoz való sterilizált víz és a csomagolásban található feloldásra szánt eszköz használható. Fordítsa meg az összeillesztett BAXJECT II készüléket és oldószeres injekciós üveget úgy, hogy az oldószeres injekciós üveg felülre kerüljön. Szűrje be a fehér műanyag tűt az ADVATE por injekciós üvegének dugójába. A kialakult vakuum miatt az oldószert átfolyik az ADVATE por injekciós üvegébe (c. ábra).
 8. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem

engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.

a. ábra



b. ábra



c. ábra

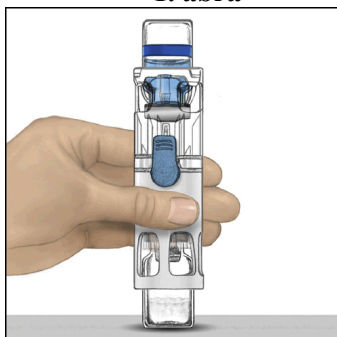


Feloldás a BAXJECT III rendszerrel

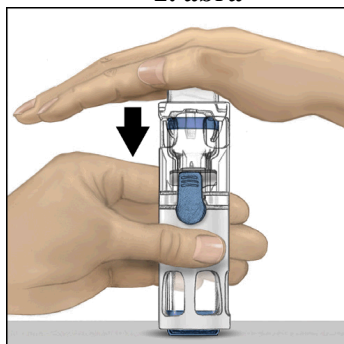
- Ne használja fel, ha a fedél nem zárja légmentesen a buboréksomagolást.

1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki a hűtőszekrényből a lezárt buboréksomagolást (amely tartalmazza a por és az oldószer injekciós üvegét, a feloldórendszerhez gyárilag csatlakoztatva), és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni (15–25 °C).
2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.
3. A fedél lehúzásával nyissa ki az ADVATE csomagolását. Vegye ki a BAXJECT III rendszert a buboréksomagolásból.
4. Helyezze az ADVATE készítményt sima felületre oly módon, hogy az oldószert tartalmazó injekciós üveg legyen felül (1. ábra). Az oldószert tartalmazó injekciós üveg kék csíkkal van megjelölve. Ne vegye le a kék zárókupakot mindaddig, amíg egy későbbi lépésben erre utasítást nem kap.
5. Az egyik kezével tartsa meg a BAXJECT III rendszerben lévő ADVATE készítményt, a másik kezével pedig határozottan nyomja le az oldószert tartalmazó injekciós üveget, amíg mindkét injekciós üveg teljesen betolódik a rendszerbe, és az oldószer lefolyik az ADVATE injekciós üvegébe (2. ábra). Ne döntse meg a rendszert, amíg az oldószer teljesen át nem folyt.
6. Ellenőrizze, hogy az összes oldószer átfolyt-e. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.

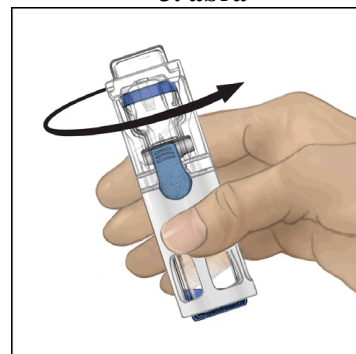
1. ábra



2. ábra



3. ábra



Alkalmazás

Az aszeptikus szabályait betartva

A parenteralisan alkalmazott gyógyszerek alkalmazása előtt – amennyiben az oldat és a csomagolás lehetővé teszi, – meg kell nézni, hogy tartalmaznak-e szemcsés anyagot. Kizárólag tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni.

1. Vegye le a BAXJECT II készülék / BAXJECT III rendszer kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II készülékhez / BAXJECT III rendszerhez.
2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a feloldott készítményt a fecskendőbe.
3. Távolítsa el a fecskendőt.
4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tűt. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet nem túllépve, intravénásan kell beadni. Az ADVATE beadása előtt illetve annak ideje alatt ellenőrizni kell a pulzust. Amennyiben a pulzusszám lényegesen szaporábbá válik, az infúziós sebesség csökkentésével vagy az infúzió átmeneti megszakításával a tünetek általában gyorsan megszűnnek (lásd a 4.4 és 4.8 pontot).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Ausztria
medinfoEMEA@takeda.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. március 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A készítmény 1500 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után az ADVATE milliliterenként hozzávetőlegesen 750 NE oktokog alfát (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) tartalmaz.

A készítmény aktivitását (NE) az Európai Gyógyszerkönyv által előírt kromogén assay-vel határozzák meg. Az ADVATE specifikus aktivitásának értéke körülbelül 4520–11 300 NE/mg protein. Az oktokog alfa (humán VIII-as véralvadási faktor (rDNA)) egy tisztított fehérje, amely 2332 aminosavat tartalmaz. Kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns technológiával állítják elő. A készítmény előállításakor – a sejtenyészeti folyamat, a tisztítás vagy végső elkészítés során – nem adnak hozzá semmilyen emberi vagy állati eredetű (exogén) fehérjét.

Ismert hatású segédanyagok:

Ez a gyógyszer 0,45 mmol nátriumot (10 mg) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Por: Fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.
Oldószer: Átlátszó, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Haemophilia A-ban (öröklött VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél fellépő vérzés kezelésére és megelőzésére. Az ADVATE alkalmazása minden korcsoportban javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében gyakorlott orvos felügyeletével kell végezni, olyan helyen, ahol anaphylaxia esetén azonnal rendelkezésre állnak az újraélesztés feltételei.

Adagolás

A faktor-pótló kezelés adagját és időtartamát a VIII-as faktor hiány súlyosságának, a vérzés helyének és mértékének, illetve a beteg állapotának függvényében kell meghatározni.

A VIII-as faktor egységeinek számát a WHO (Egészségügyi Világszervezet) által a VIII-as faktor termékekre kidolgozott standard szerint Nemzetközi Egységben (NE) határozzák meg.

A VIII-as faktor plazmában kifejtett hatását százalékban (a normális humán plazmához viszonyítva) vagy Nemzetközi Egységben (a plazma VIII-as faktor tartalmára megadott nemzetközi standard szerint) fejezik ki.

Egy Nemzetközi Egységnyi (NE) VIII-as faktor aktivitása megfelel 1 ml normális emberi plazmában található VIII-as faktor mennyiségének.

Szükség szerinti kezelés

A szükséges adagot azon az empirikus alapon számítják ki, hogy 1 NE/testtömegkilogramm VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását 2 NE/dl-rel növeli. A szükséges adagolást a következő képlet alapján számítják ki:

$$\text{Szükséges egységek (NE)} = \text{testtömeg (kg)} \times \text{VIII-as faktor szint kívánt emelkedése (\%)} \times 0,5.$$

A következő vérzések esetén a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott plazma aktivitási szintek alá a kezelési időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). Az alábbi 1. sz. táblázat a vérzések és műtétek esetében szolgál útmutatással az adagolás meghatározásához:

1. sz. táblázat: vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolás		
A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
Vérzés		
Korai haemarthros, izom- vagy szájüregi vérzés.	20–40	Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.	30–60	Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.
Életveszélyes vérzések.	60–100	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.
Műtéti beavatkozások		
<i>Kisebb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)	30–60	24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.
<i>Jelentősebb beavatkozások</i>	80–100 (pre- és posztoperatív)	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor-titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A kezelés folyamán az adagok, továbbá az injekciók gyakoriságának meghatározásához ajánlott a VIII-as faktor plazmaszintet pontosan megállapítani. A szubsztitúciós terápia hatását a plazma VIII-as faktor aktivitásának vizsgálatával pontosan ellenőrizni kell, mely különösen a jelentősebb műtéti beavatkozások esetében elengedhetetlen. A különböző betegek másképpen reagálnak a VIII-as faktorra, így *in vivo* körülmények között eltérő VIII-as faktor szint alakulhat ki és más lehet a felezési idő.

Megelőzés

A súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegeknél a vérzés hosszú távú megelőzéséhez szükséges szokásos adag 2-3 naponta testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor.

Gyermekek

A gyermekgyógyászati betegek (0 és 18 éves kor között) szükség szerinti kezelésének adagolása nem tér el a felnőttekétől. 6 évesnél fiatalabb betegeknél hetente 3-4 alkalommal testtömegkilogrammonként 20–50 NE VIII-as faktor alkalmazása javasolt megelőző kezelésként.

Az alkalmazás módja

Az ADVATE injekciót intravénásan kell alkalmazni. Amennyiben a készítmény alkalmazását nem egészségügyi szakember végzi, megfelelő tréning elvégzése szükséges.

Az adagolást úgy kell beállítani, hogy a beteg számára kényelmes legyen; az infúzió sebessége maximum 10 ml/min lehet.

Feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, idegen részecskéktől mentes és pH-ja 6,7–7,3 közötti.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy az egér- vagy hörcsögfehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység

Az ADVATE esetében beszámoltak allergiás típusú túlérzékenységi reakciókról, többek között anaphylaxiáról is. A készítmény nyomokban egérből és hörcsögből származó fehérjét tartalmaz. Túlérzékenységi tünetek jelentkezése esetén a betegeknél haladéktalanul meg kell szakítaniuk a kezelést, és orvoshoz kell fordulniuk. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről: urticaria, generalizált urticaria, mellkasi szorítás, sípoló légzés, hypotensio, anaphylaxia.

Sokk esetén a standard sokk-ellenes terápiás eljárásokat kell alkalmazni.

A 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feloldott ADVATE esetén az injektálandó térfogat lecsökkenése miatt, ha túlérzékenységi reakciók lépnek fel, akkor az injekció abbahagyására rövidebb idő áll rendelkezésre. Ezért a 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feloldott ADVATE injektálásakor elővigyázatosság szükséges, különösen gyermekek esetén.

Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejezik ki.

Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor expozíciójával

arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikkra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerváltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitorszintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

Az ADVATE helytelen beadása

A 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feloldott ADVATE helytelen (intraarteriális vagy paravénás) beadása az injekció beadása helyén jelentkező enyhe, rövid ideig tartó reakciókat, pl. bevérzést és erythemát okozhat.

A katéter használatával kapcsolatos fertőzés a kezelés során

Ha centrális vénás kanül behelyezése szükséges, mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, többek között a helyi fertőzések, a bacteraemia és a kanül helyén fellépő thrombosis kockázatát.

A segédanyaggal kapcsolatos megfontolások

Nátrium

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által javasolt 2 g maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát, hogy dokumentálva legyen a beteg és a készítmény gyártási száma közötti kapcsolat.

Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek az ADVATE-tel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A VIII-as faktorról nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatokon. Figyelembe véve, hogy a haemophilia A ritkán fordul elő nőknél, nincs tapasztalat a VIII-as faktor terhesség ideje alatt való alkalmazására vonatkozóan. Ezért a VIII-as faktort csak abban az esetben szabad alkalmazni terhesség és szoptatás alatt, ha az egyértelműen indokolt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ADVATE-tel végzett klinikai vizsgálatokban összesen 418 beteg vett részt (legalább egyszeri ADVATE-expozícióval), és összesen 93 mellékhatást jeleztek. A leggyakrabban fellépett mellékhatás a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) megjelenése, a fejfájás és a láz volt.

Ritkán túlérzékenységi, illetve allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, égő-, csípő érzést az infúzió beadási helyén, hidegrázást, bőrpírt, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotenziót, lethargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorítást, bizsergést, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, ami egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) progreddiált.

Egér- és/vagy hörcsögfehérjék elleni antitestek alakulhatnak ki, hozzájuk kapcsolódó túlérzékenységi reakciókkal.

VIII-as faktorról – így például ADVATE-tel – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ezen inhibitorok megjelenése elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi 2. számú táblázat azoknak a vizsgált személyeknek az előfordulási gyakoriságát ismerteti, akiknél a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban gyógyszer mellékhatást figyeltek meg. A táblázat a MedDRA rendszer szerinti szervrendszer-csoportosítást és a preferált megnevezések szintjét követi.

A gyakorisági kategóriákat a következő megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. sz. táblázat: Gyógyszer mellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság ^a
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Influenza	Nem gyakori
	Laryngitis	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktorok gátlása (inhibitorok)	Nem gyakori (PTP) ^d Nagyon gyakori (PUP) ^d
	Lymphangitis	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció	Nem ismert
	Túlérzékenység ^c	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
	Szédülés	Nem gyakori
	Emlékezet zavar	Nem gyakori
	Syncope	Nem gyakori
	Tremor	Nem gyakori
	Migrén	Nem gyakori
	Dysgeusia	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szemgyulladás	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívdobogásérzés	Nem gyakori

2. sz. táblázat: Gyógyszermellékhatás gyakorisága a klinikai vizsgálatokban és spontán beszámolóiban		
MedDRA szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság^a
Érbetegségek és tünetek	Vérzés	Nem gyakori
	Hőhullám	Nem gyakori
	Sápadtság	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nem gyakori
	Felhasi fájdalom	Nem gyakori
	Hányinger	Nem gyakori
	Hányás	Nem gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Nem gyakori
	Kiütés	Nem gyakori
	Hyperhidrosis	Nem gyakori
	Urticaria	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Gyakori
	Perifériás oedema	Nem gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nem gyakori
	Mellkasi diszkomfort	Nem gyakori
	Hidegrázás	Nem gyakori
	Rossz közérzet	Nem gyakori
	Haematoma az ér megszúrásának helyén	Nem gyakori
	Fáradtság	Nem ismert
	Reakció az injekció helyén	Nem ismert
	Gyengélkedés	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Monocytaszám növekedése	Nem gyakori
	VIII-as alvadási faktor szintje csökkent ^b	Nem gyakori
	Hematokrit csökkenése	Nem gyakori
	Kóros laboratóriumi lelet	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövödmények	A beavatkozás utáni szövödmény	Nem gyakori
	A beavatkozás utáni vérzés	Nem gyakori
	A beavatkozás helyén fellépő reakció	Nem gyakori

- a) Az ADVATE készítményt kapó betegek teljes számából (418) számítva.
- b) A VIII-as véralvadási faktor szintjének váratlan csökkenése egy betegnél fordult elő a műtétet követően folyamatosan adott ADVATE infúzió ideje alatt (a 10–14. posztoperatív napon). A haemostasis mindvégig megtartott volt, illetve a 15. posztoperatív napra a VIII-as faktor plazmaszintje és clearance (kiürülési) rátája egyaránt a megfelelő szintre tért vissza. A folyamatos infúzió, illetve a vizsgálat befejezését követően a VIII-as faktorról szemben kialakuló inhibitorok kimutatására irányuló vizsgálatok eredményei negatívak voltak.
- c) E gyógyszermellékhatás magyarázatát lásd az alábbi pontban.
- d) A gyakoriság az összes VIII-as faktor készítmény klinikai vizsgálatain alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patients) = korábban még nem kezelt betegek.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A gyártási eljárásból eredő maradványanyagok specifikus mellékhatásai

A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták a kínai hörcsög ovárium sejtek fehérjéivel szembeni antitesteket, 3 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 4 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő, klinikai tüneteket azonban nem mutatott. A 229 beteg közül, akiknél vizsgálták az egér IgG-vel szembeni antitesteket, 10 esetben a titer statisztikailag szignifikáns emelkedő tendenciáját állapították meg, 2 esetben tartós vagy átmeneti csúcserkéket tapasztaltak, és egy betegnél volt jelen mindkettő. Ezek közül négyenél előfordult a vizsgálati gyógyszer több alkalommal történt adása közül néhány egyedi esetben urticaria, viszketés, kiütés és enyhén emelkedett eosinophilszám.

Túlérzékenység

Az allergiás típusú reakciók, többek között az anaphylaxia, szédülés, paraesthesia, kiütés, bőrpír, arcduzzanat, urticaria és pruritus formájában nyilvánultak meg.

Gyermekek

A korábban nem kezelt gyermekeknél az inhibitorok kialakulásán és a kanülök használatával kapcsolatos szövödményeken kívül a klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki életkorra jellemző, a mellékhatásokban mutatkozó eltéréseket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktorról történő kezelés során túladagolás tüneteiről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérzéscsillapítók: VIII-as véralvadási faktor. ATC kód: B02BD02.

A VIII-as faktor/von Willebrand faktor komplex két, különböző fiziológiai funkciót ellátó molekulából áll (a VIII-as faktor és a von Willebrand faktor). Az ADVATE rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktort (oktokog alfát), egy olyan glikoproteint tartalmaz, amely biológiailag egyenértékű a humán plazmában található VIII-as faktor glikoproteinnel.

Az oktokog alfa egy glikoprotein, amely 2332 aminosavat tartalmaz, molekulatömege megközelítőleg 280 kD. Vérzékenységben szenvedő betegnél infúzióban alkalmazva az oktokog alfa a vérkeringésben található endogén von Willebrand faktorhoz kötődik. Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX-es faktor kofaktoraként viselkedik, és felgyorsítja a X-es faktor aktivált faktorrá való átalakítását. Az aktivált X-es faktor a prothrombint thrombinná alakítja át. Ezután a thrombin a fibrinogént fibrinné alakítja át, ami lehetővé teszi a véralvadást. A haemophilia A nemhez kötődő örökletes véralvadási zavar, amely a VIII-as faktor csökkent aktivitásában nyilvánul meg, amely az ízületek, izmok és belső szervek súlyos vérzéséhez vezet; a vérzés spontán vagy balesetek és műtéti beavatkozások következtében léphet fel. A faktorpótló kezelés hatására emelkedik a VIII-as faktor plazmaszintje, ami lehetővé teszi a VIII-as faktorhiány ideiglenes pótlását és a vérzékenység csökkentését.

Az inhibitorokkal rendelkező betegek esetén immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat gyűjtöttek. A korábban nem kezelt betegeket tanulmányozó 060103. számú vizsgálat egyik alvizsgálatában 11, korábban nem kezelt betegnél dokumentáltak immuntolerancia indukció kezelést. Immuntolerancia indukció miatt kezelt 30 gyermekgyógyászati beteg adatainak retrospektív áttekintése történt meg (a 060703. számú vizsgálatban). Egy beavatkozással nem járó, prospektív, nyilvántartás (PASS-INT-004) keretében 44 gyermekgyógyászati és felnőtt beteg esetében dokumentáltak immuntolerancia indukciót, akik közül 36 személy teljesítette az immuntolerancia indukció kezelést. Az adatok azt mutatják, hogy immuntolerancia elérhető.

A 060201. számú vizsgálatban 53, korábban kezelt betegnél kétféle hosszú távú megelőző kezelési sémát hasonlítottak össze: az egyik séma egy személyre szabott, farmakokinetikailag irányított adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–80 NE VIII-as faktor, 72 ± 6 óras időközökkel, $n = 23$), a másik séma pedig standard megelőzési adagolási rend volt (testtömegkilogrammonként 20–40 NE VIII-as faktor, 48 ± 6 óras időközökkel, $n = 30$). A farmakokinetikailag irányított adagolási rend (egy konkrét képlet alapján) azt célozta, hogy a VIII-as faktor minimumszintje legalább 1%-os maradjon az adagok közötti 72 óras időszakokban. Az ebből a vizsgálatból származó adatok azt

mutatják, hogy a kétféle megelőzési adagolási rend összehasonlítható volt a vérzési arányok csökkenésének tekintetében.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ADVATE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a következő indikációkban: haemophilia A (veleszületett VIII-as faktor deficiencia), „immuntolerancia indukció (ITI) olyan haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél, akiknél VIII-as faktor elleni antitestek alakultak ki”, valamint „vérzések kezelése és megelőzése haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor deficienciában) szenvedő betegeknél” (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ADVATE-tel kapcsolatos farmakokinetikai vizsgálatokat korábban kezelt súlyos és mérsékelt súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 2% vagy annál kevesebb) szenvedő betegeken végezték. A plazmavizsgálatokat, melyekben egyfázisú véralvadási próbát alkalmaztak, egy központi laboratóriumban végezték.

Összesen 195, súlyos haemophilia A-ban (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb) szenvedő betegtől származnak a farmakokinetikai paraméterek, amelyek bekerültek a protokoll szerinti farmakokinetikai analízis készletbe. A farmakokinetikai paraméterek összegzésére elemzési kategóriákat használtak: kisgyermek (1 hónapostól 2 éves korig), gyermek (2 -től 5 éves korig), idősebb gyermek (5 -től 12 éves korig), serdülő (12-től 18 éves korig), felnőtt (18 éves és idősebb), az életkort a farmakokinetikai infúzió beadásának időpontjában vették fel.

3.sz. táblázat: Az ADVATE farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása életkori csoportonként, súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek körében (a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint 1%-nál alacsonyabb)					
Paraméter (átlag ± szórás [SD])	Kisgyermekek (n=5)	Gyermekek (n=30)	Idősebb gyermekek (n=18)	Serdülők (n=33)	Felnőttek (n=109)
Teljes AUC (NE*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigált növekményes faktorszint-emelkedés C _{max} -nál (NE/dl per NE/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Felezési idő (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximális plazmakoncentráció az infúzió után (NE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Átlagos tartózkodási idő (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Kiszámítása: (C_{max} – a vizsgálat kezdetekor mért VIII-as faktor szint) osztva az adaggal (mely NE/kg-ban van kifejezve), ahol C_{max} a VIII-as faktor infúzió után mért maximális szintje.

Az ADVATE biztonságossága és vérzéscsillapítási hatásossága gyermekek esetében hasonló volt a felnőtt betegeknél megfigyeltékhez. A fiatal gyermekekben (6 év alattiak) részben a magasabb testtömegre (kg) vetített plazmatérfogatuk miatt a korrigált faktorszint-emelkedés (*adjusted recovery*) és a terminális felezési idő (t_{1/2}) mintegy 20%-kal alacsonyabb volt, mint felnőtteknél.

A korábban nem kezelt betegek esetében jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut toxicitási, ismételt dózistoxicitási, helyi toxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Egy nyulakon végzett, lokális toleranciára irányuló vizsgálat azt mutatta, hogy a 2 ml steril, injekcióhoz való vízben feldoldott ADVATE jól tolerálható intravénás beadás után. Intraarteriális, illetve paravénás beadás után enyhe, múló pírt figyeltek meg az alkalmazás helyén. Ezzel összefüggő nemkívánt hisztopatológiai elváltozás nem volt megfigyelhető, ami azt jelzi, hogy a fellépő reakció átmeneti jellegű volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

Mannitol

Nátrium-klorid

Hisztidin

Trehalóz

Kalcium-klorid

Trometamol

Poliszorbát 80

Redukált glutation

Oldószer

Steril, injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel és oldószerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldás után mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Azonban kimutatták, hogy a készítmény 25°C-on tárolva 3 órán át kémiaileg és fizikailag stabil marad.

A lejárató idő alatt a készítmény egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. A szobahőmérsékleten való 6 hónapos tárolás lejáratának időpontját fel kell jegyezni a gyógyszer dobozán. A készítmény nem tárolható újra hűtőszekrényben.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

ADVATE, BAXJECT II készülékkel: A fénytől való védelem érdekében a készítmény injekciós üvegét tartsa a dobozában.

ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: A fénytől való védelem érdekében a lezárt buboréksomagolást tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Mind a port tartalmazó, mind a 2 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg I. típusú üvegből készült, klórbutil vagy brómbutil gumidugóval lezárva. A készítmény az alábbi kiszerelések valamelyikében kerül forgalomba:

- ADVATE, BAXJECT II készüléssel: Az egyes csomagok egy darab port tartalmazó injekciós üveget, egy darab 2 ml-es oldószeres injekciós üveget és egy, az injekció feloldásához szükséges készüléket (BAXJECT II) tartalmaznak.
- ADVATE, BAXJECT III rendszerrel: Az egyes csomagok egy felhasználásra kész BAXJECT III rendszert tartalmaznak légmentesen lezárt buborékcsomagolásban (a port tartalmazó és a 2 ml oldószert tartalmazó injekciós üveg gyárilag rá van csatlakoztatva a feloldórendszerre).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az ADVATE-et a készítmény feloldása után intravénásan kell alkalmazni.

Az elkészített oldatot meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e idegen részecskéket, és/vagy nincs-e elszíneződve.

A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

Nem szabad felhasználni az oldatot, ha az zavaros, vagy ha üledék látható benne.

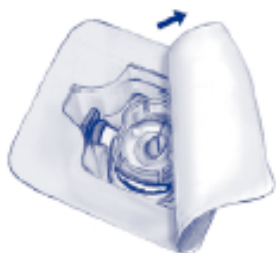
- Az injekció beadásához Luer-lock csatlakozóvéggel ellátott fecskendő szükséges.
- A készítményt a feloldás után három órán belül fel kell használni.
- Feloldás után a készítményt nem szabad visszahűteni.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Feloldás a BAXJECT II készülékkel

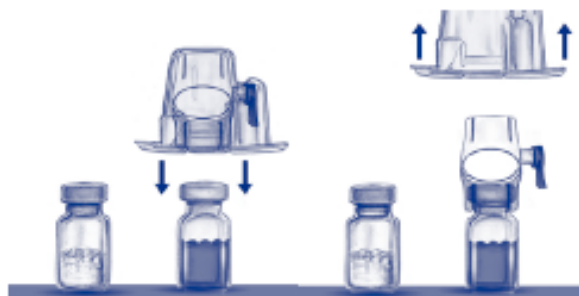
- A készítmény feloldásához kizárólag a csomagban található steril injekcióhoz való vizet és a feloldáshoz szükséges készüléket szabad használni.
 - Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 - Az aszepszis szabályait be kell tartani.
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki az ADVATE port és az oldószeres injekciós üveget a hűtőszekrényből és engedje 15–25 °C-ra melegedni.
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet!
 3. Vegye le a port tartalmazó és az oldószeres injekciós üvegről a zárókupakot.
 4. Az alkoholos tamponnal tisztítsa meg a dugókat. Helyezze az injekciós üvegeket egy sima tiszta felületre.
 5. Bontsa fel a BAXJECT II készülék csomagolását. Úgy húzza le a papírfedelet, hogy ne nyúljon a belsejébe (a. Ábra). Ne vegye ki a készüléket a csomagból. Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 6. Fordítsa meg a csomagot és szűrje be a tiszta műanyag tűt az oldószeres injekciós üveg dugójába. A pereménél fogva húzza le a csomagolást a BAXJECT II készülékről (b. Ábra). Ne vegye le a BAXJET II készülék kék zárókupakját.
 7. Feloldás céljából csak az injekcióhoz való sterilizált víz és a csomagolásban található feloldásra szánt eszköz használható. Fordítsa meg az összeillesztett BAXJECT II készüléket és oldószeres injekciós üveget úgy, hogy az oldószeres injekciós üveg felülre kerüljön. Szűrje be a fehér műanyag tűt az ADVATE por injekciós üvegének dugójába. A kialakult vákuum miatt az oldószert átfolyik az ADVATE por injekciós üvegébe (c. ábra).
 8. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem

engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.

a. ábra



b. ábra



c. ábra

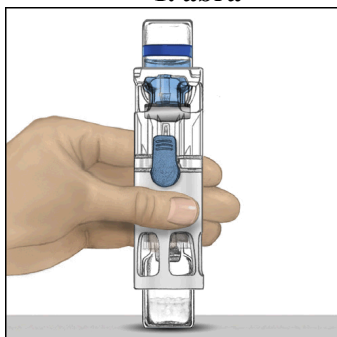


Feloldás a BAXJECT III rendszerrel

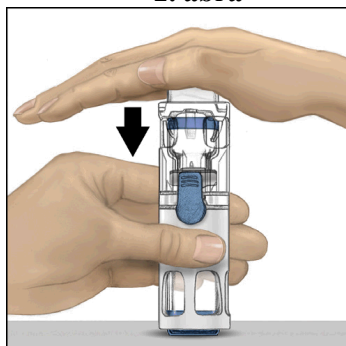
- Ne használja fel, ha a fedél nem zárja légmentesen a buboréksomagolást.

1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki a hűtőszekrényből a lezárt buboréksomagolást (amely tartalmazza a por és az oldószer injekciós üvegét, a feloldórendszerhez gyárilag csatlakoztatva), és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni (15–25 °C).
2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.
3. A fedél lehúzásával nyissa ki az ADVATE csomagolását. Vegye ki a BAXJECT III rendszert a buboréksomagolásból.
4. Helyezze az ADVATE készítményt sima felületre oly módon, hogy az oldószert tartalmazó injekciós üveg legyen felül (1. ábra). Az oldószert tartalmazó injekciós üveg kék csíkkal van megjelölve. Ne vegye le a kék zárókupakot mindaddig, amíg egy későbbi lépésben erre utasítást nem kap.
5. Az egyik kezével tartsa meg a BAXJECT III rendszerben lévő ADVATE készítményt, a másik kezével pedig határozottan nyomja le az oldószert tartalmazó injekciós üveget, amíg mindkét injekciós üveg teljesen betolódik a rendszerbe, és az oldószer lefolyik az ADVATE injekciós üvegébe (2. ábra). Ne döntse meg a rendszert, amíg az oldószer teljesen át nem folyt.
6. Ellenőrizze, hogy az összes oldószer átfolyt-e. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.

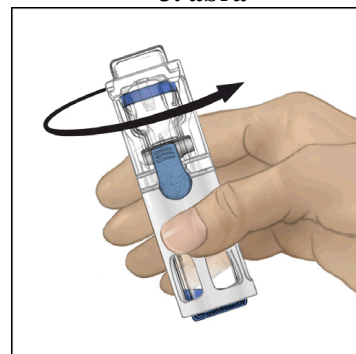
1. ábra



2. ábra



3. ábra



Alkalmazás

Az aszeptikus szabályait betartva

A parenteralisan alkalmazott gyógyszerek alkalmazása előtt – amennyiben az oldat és a csomagolás lehetővé teszi, – meg kell nézni, hogy tartalmaznak-e szemcsés anyagot. Kizárólag tiszta és színtelen oldatot szabad felhasználni.

1. Vegye le a BAXJECT II készülék / BAXJECT III rendszer kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II készülékhez / BAXJECT III rendszerhez.
2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a a feloldott készítményt a fecskendőbe.
3. Távolítsa el a fecskendőt.
4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tűt. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet nem túllépve, intravénásan kell beadni. Az ADVATE beadása előtt illetve annak ideje alatt ellenőrizni kell a pulzust. Amennyiben a pulzusszám lényegesen szaporábbá válik, az infúziós sebesség csökkentésével vagy az infúzió átmeneti megszakításával a tünetek általában gyorsan megszűnnek (lásd a 4.4 és 4.8 pontot).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Ausztria
medinfoEMEA@takeda.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/010
EU/1/03/271/020

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. március 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártóinak neve és címe

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

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

A gyártási tételek végelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 250 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 50 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 250 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg, 1 db 5 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, 1 db BAXJECT II készülék.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejárat időn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 250

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 250 NE por oldatos injekcióhoz
oktokog alfa
Iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Egyszeri alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

250 NE oktokog alfa

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 250 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 50 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 250 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg és 1 db 5 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Bécs
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/011

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 250

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
oktokog alfa

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

Ne használja fel, ha a csomagolás fel van bontva vagy megsérült.

Port és 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üvegek, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÉSZÜLÉK CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 250

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

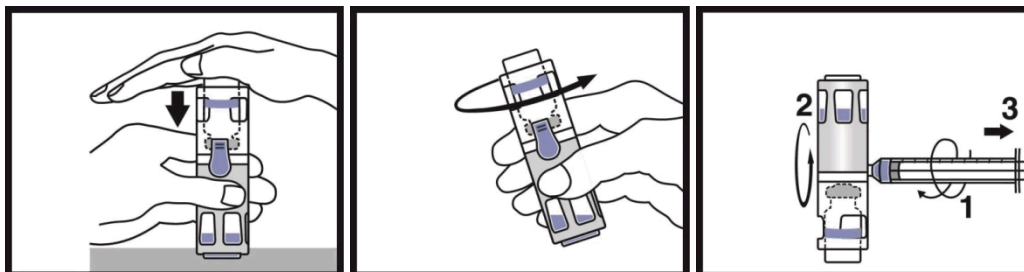
3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 250

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 500 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 100 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 500 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg, 1 db 5 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, 1 db BAXJECT II készülék.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Bécs
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 500

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 500 NE por oldatos injekcióhoz
oktokog alfa
Iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Egyszeri alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 NE oktokog alfa

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 500 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 100 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 500 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg és 1 db 5 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 500

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
oktokog alfa

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

Ne használja fel, ha a csomagolás fel van bontva vagy megsérült.

Port és 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üvegek, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÉSZÜLÉK CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 500

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

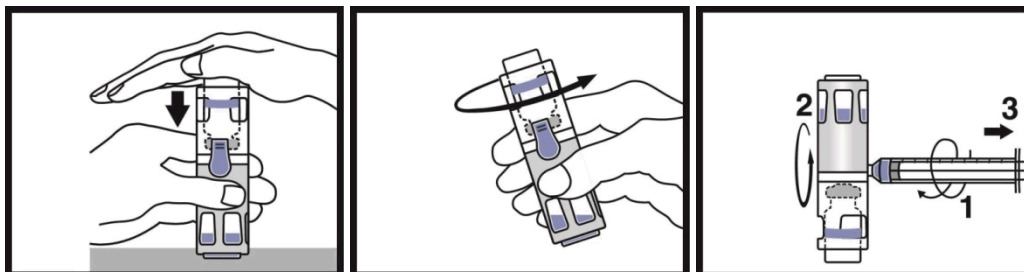
3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 500

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 1000 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 200 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 1000 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg, 1 db 5 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, 1 db BAXJECT II készülék.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejárat időn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 1000

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 1000 NE por oldatos injekcióhoz
oktokog alfa
Iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Egyszeri alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1000 NE oktokog alfa

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 1000 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 200 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 1000 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg és 1 db 5 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejárat időn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/013

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 1000

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
oktokog alfa

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

Ne használja fel, ha a csomagolás fel van bontva vagy megsérült.

Port és 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üvegek, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÉSZÜLÉK CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1000

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

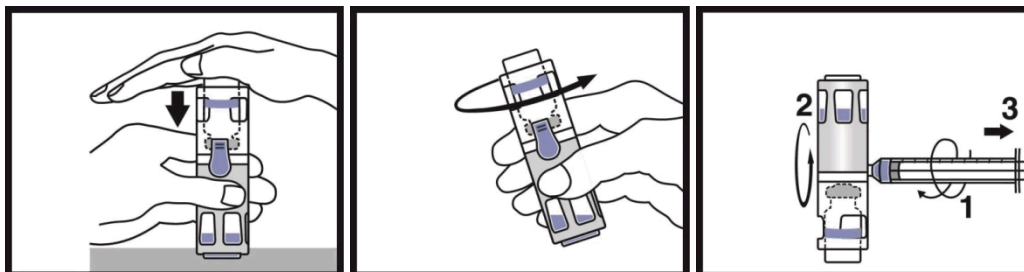
3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 1000

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 1500 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 300 NE/ml hatóanyag.

További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 1500 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg, 1 db 5 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, 1 db BAXJECT II készülék.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 1500

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 1500 NE por oldatos injekcióhoz
oktokog alfa
Iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Egyszeri alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1500 NE oktokog alfa

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 1500 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 300 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 1500 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg és 1 db 5 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/014

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 1500

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
oktokog alfa

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

Ne használja fel, ha a csomagolás fel van bontva vagy megsérült.

Port és 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üvegek, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÉSZÜLÉK CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1500

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

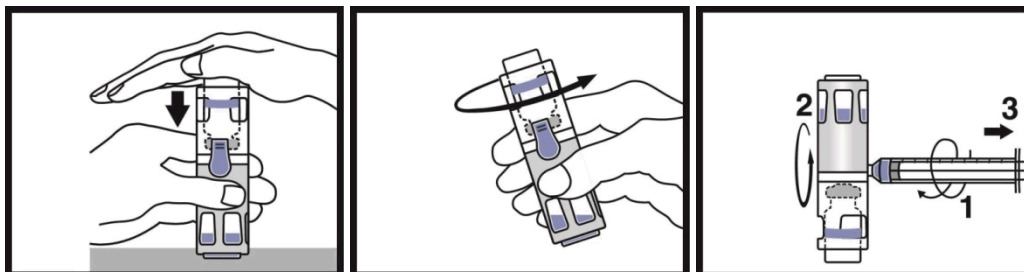
3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 1500

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 2000 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 400 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 2000 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg, 1 db 5 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, 1 db BAXJECT II készülék.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 2000

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 2000 NE por oldatos injekcióhoz
oktokog alfa
Iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Egyszeri alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2000 NE oktokog alfa

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 2000 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 400 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 2000 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg és 1 db 5 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/015

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 2000

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
oktokog alfa

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

Ne használja fel, ha a csomagolás fel van bontva vagy megsérült.

Port és 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üvegek, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÉSZÜLÉK CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 2000

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

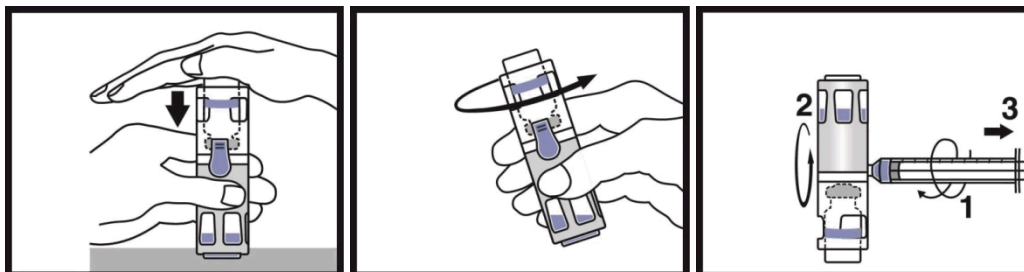
3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 2000

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 3000 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 600 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 3000 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg, 1 db 5 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, 1 db BAXJECT II készülék.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejárat időn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 3000

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 3000 NE por oldatos injekcióhoz
oktokog alfa
Iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Egyszeri alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3000 NE oktokog alfa

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 3000 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 600 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 3000 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg és 1 db 5 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Bécs
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/016

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 3000

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
oktokog alfa

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

Ne használja fel, ha a csomagolás fel van bontva vagy megsérült.

Port és 5 ml oldószert tartalmazó injekciós üvegek, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÉSZÜLÉK CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 3000

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

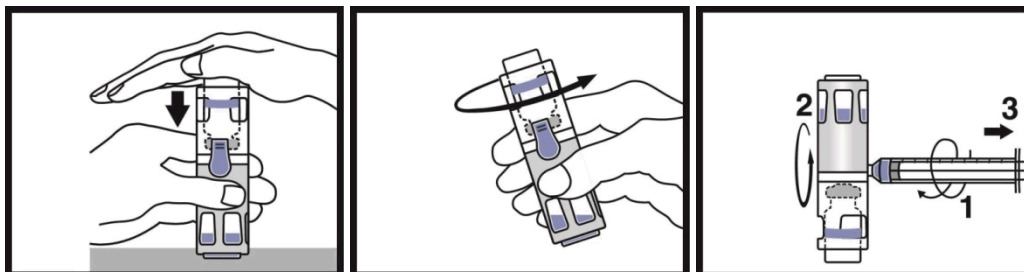
3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 3000

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 250 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 125 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 250 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg, 1 db 2 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, 1 db BAXJECT II készülék.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 250

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 250 NE por oldatos injekcióhoz
oktokog alfa
Iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Egyszeri alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

250 NE oktokog alfa

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 250 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 125 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 250 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg és 1 db 2 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Bécs
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/017

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 250

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
oktokog alfa

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

Ne használja fel, ha a csomagolás fel van bontva vagy megsérült.

Port és 2 ml oldószert tartalmazó injekciós üvegek, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÉSZÜLÉK CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 250

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

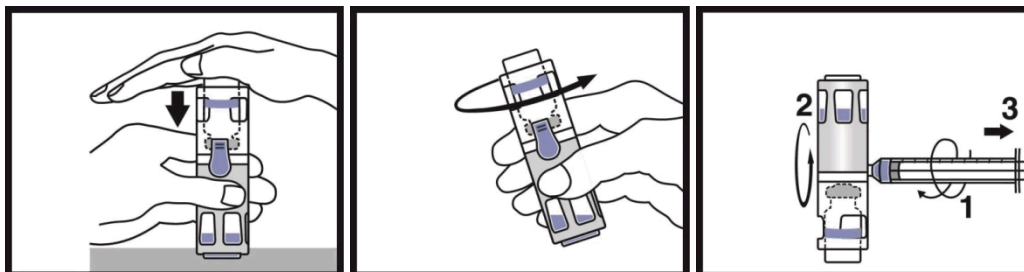
3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 250

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 500 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 250 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 500 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg, 1 db 2 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, 1 db BAXJECT II készülék.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 500

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 500 NE por oldatos injekcióhoz
oktokog alfa
Iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Egyszeri alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 NE oktokog alfa

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 500 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 250 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 500 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg és 1 db 2 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Bécs
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/018

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 500

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
oktokog alfa

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

Ne használja fel, ha a csomagolás fel van bontva vagy megsérült.

Port és 2 ml oldószert tartalmazó injekciós üvegek, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÉSZÜLÉK CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 500

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

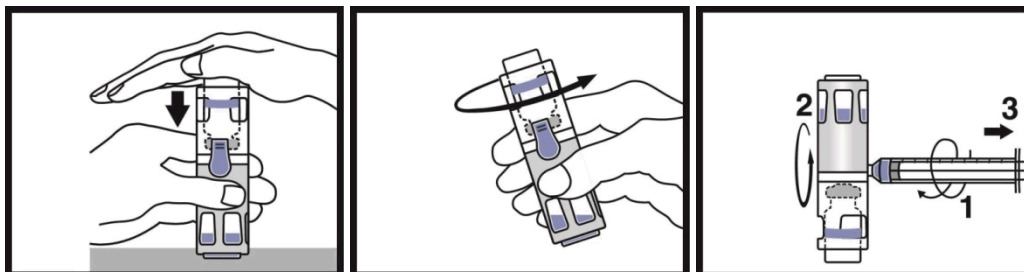
3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 500

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 1000 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 500 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 1000 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg, 1 db 2 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, 1 db BAXJECT II készülék.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 1000

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 1000 NE por oldatos injekcióhoz
oktokog alfa
Iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Egyszeri alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1000 NE oktokog alfa

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 1000 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 500 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 1000 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg és 1 db 2 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/019

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 1000

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
oktokog alfa

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

Ne használja fel, ha a csomagolás fel van bontva vagy megsérült.

Port és 2 ml oldószert tartalmazó injekciós üvegek, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÉSZÜLÉK CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1000

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

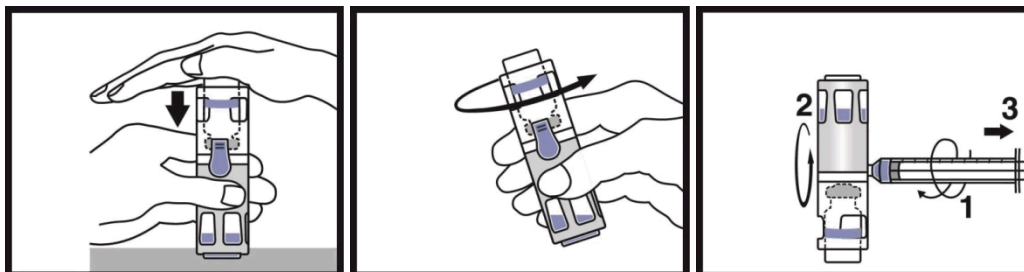
3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 1000

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 1500 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 750 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 1500 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg, 1 db 2 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, 1 db BAXJECT II készülék.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Bécs
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 1500

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 1500 NE por oldatos injekcióhoz
oktokog alfa
Iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Egyszeri alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1500 NE oktokog alfa

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT II KÉSZÜLÉK)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.
oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg: 1500 NE oktokog alfa, feloldás után hozzávetőlegesen 750 NE/ml hatóanyag.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80, redukált glutation.
További információkért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz

Tartalom: 1 db 1500 NE oktokog alfát tartalmazó injekciós üveg és 1 db 2 ml steril injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.
Egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
A 6 hónapos időtartam vége, ha szobahőmérsékleten tárolták:
A gyógyszert csak a lejáratidőn belül szabad felhasználni.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25 °C-on) tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Bécs

Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/271/020

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ADVATE 1500

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
oktokog alfa

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Feloldás után történő intravénás alkalmazásra.

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül felhasználandó.

Ne használja fel, ha a csomagolás fel van bontva vagy megsérült.

Port és 2 ml oldószert tartalmazó injekciós üvegek, a BAXJECT III rendszerhez gyárilag csatlakoztatva.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÉSZÜLÉK CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADVATE 1500

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Manufacturing Austria AG

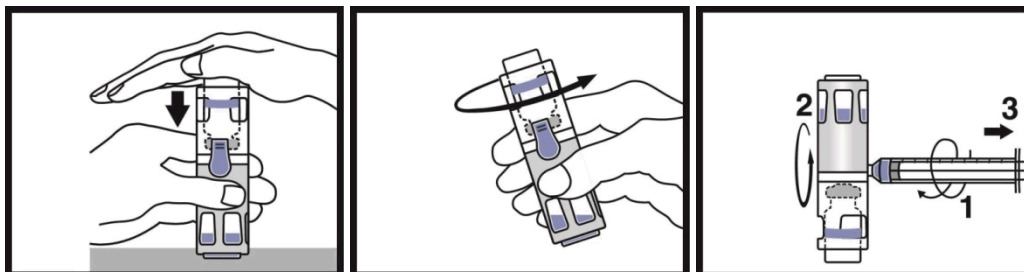
3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADVATE 1500

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES ÜVEG CÍMKESZÖVEGE (BAXJECT III RENDSZER)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Steril, injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ADVATE 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ADVATE és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ADVATE alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az ADVATE-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ADVATE-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az ADVATE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az ADVATE hatóanyagát képező oktokog alfa rekombináns DNS-technológiával gyártott humán VIII-as véralvadási faktor. A VIII-as faktor szükséges a véralvadáshoz és a vérzés megszüntetéséhez. Hemofília A-ban szenvedő betegeknél (a VIII-as faktor veleszületett hiánya) ez hiányzik vagy nem működik.

Az ADVATE-t minden korcsoportban a hemofília A-ban (a VIII-as faktor hiánya által okozott veleszületett vérzési rendellenességben) szenvedő betegek kezelésében alkalmazzák vérzés megelőzése vagy kezelése céljából.

Az ADVATE előállításakor a teljes gyártási folyamat során nem adnak hozzá emberi vagy állati eredetű fehérjét.

2. Tudnivalók az ADVATE alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az ADVATE-et

- ha allergiás az oktokog alfára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás az egér- vagy hörcsögféhrjére.

Az ezzel kapcsolatos kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az ADVATE alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban már kezelték VIII-as faktor készítménnyel, különösen, ha inhibitorok alakultak ki Önnél, mivel ilyenkor fennállhat a veszélye az inhibitor újbóli megjelenésének. Az inhibitorok VIII-as faktort gátló antitestek (ellenanyagok), melyek csökkentik az ADVATE hatékonyságát a vérzés megelőzésében és gátlásában. Az inhibitorképződés a hemofília A kezelés ismert komplikációja. Ha a vérzése az ADVATE-tel nem szüntethető meg, azonnal forduljon orvoshoz.

Az ADVATE kezelés hatására ritkán anafilaxiás reakciót (súlyos, hirtelen kialakuló allergiás reakciót) tapasztalhat. Ismernie és figyelnie kell az allergiás reakció korai jeleit (például: bőrkiütés, csalánkiütés, kiterjedt viszketés, az ajkak és a nyelv duzzadása, légzési nehézség, zihálás vagy asztmás légzés, nyomásérzés a mellkasban, általános rosszullét, szédülés). Ezek a tünetek anafilaxiás sokk korai tünetei lehetnek, amely ezen felül kifejezett szédüléssel, eszméletvesztéssel és súlyos légzési nehézséggel járhat együtt.

Ha ezek közül bármely tünet jelentkezik haladéktalanul szakítsa meg az injekciót/infúziót, és forduljon kezelőorvosához. Súlyos tünetek, többek között légzési nehézség, ájulás vagy ájulás közeli állapot esetén azonnali orvosi ellátásra van szükség.

Olyan betegek, akiknél VIII-as faktort gátló ellenanyagok jelentek meg

Az inhibitorok, azaz gátló hatású ellenanyagok (antitestek) kialakulása egy ismert komplikáció, amely valamennyi VIII-as faktor tartalmú készítmény alkalmazásakor előfordulhat. Ezek az inhibitorok – különösen akkor, ha nagy mennyiségben vannak jelen – megakadályozzák, hogy a kezelés megfelelően kifejtse a hatását, ezért gondosan ellenőrizni fogják, hogy Önnél, illetve gyermekénél nem jelennek-e meg ilyen inhibitorok. Amennyiben a vérzés nem állítható el Önnél, illetve gyermekénél az ADVATE-tel, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Gyermekek és serdülők

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre (0 és 18 éves kor között) egyaránt vonatkoznak.

Egyéb gyógyszerek és az ADVATE

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az ADVATE nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a javasolt napi maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni az ADVATE-et?

Az ADVATE-tel történő kezelés a hemofília A-ban szenvedő betegek kezelésében jártas orvos szoros felügyelete mellett kezdődik.

Orvosa kiszámolja az ADVATE dózisát (nemzetközi egységben vagy NE) az Ön állapotától és testtömegétől illetve attól függően, hogy a vérzés megelőzésére vagy kezelésére kapja. Az alkalmazás gyakorisága attól függ, hogy az ADVATE mennyire hatásos Önnél. Általában az ADVATE-tel történő faktorpótló kezelést élete végéig kell folytatnia.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A vérzés megelőzése

Az oktokog alfa szokásos adagja 2-3 naponta testtömeg-kilogrammonként 20–40 NE. Bizonyos esetekben azonban – különösen fiatalabb betegeknél – a készítmény gyakoribb alkalmazására vagy nagyobb adagokban történő alkalmazására lehet szükség.

A vérzés kezelése

Az oktokog alfa dózisa az Ön testtömegétől és az elérendő VIII-as faktor szinttől függ. Az elérendő VIII-as faktor szint a vérzés súlyosságától és helyétől függ.

Dózis (NE) = testtömeg (kg) x VIII-as faktorszint kívánt emelkedése (a normál érték %-ában) x 0,5

Ha úgy érzi, hogy az ADVATE hatása nem kielégítő, forduljon kezelőorvosához.

Kezelőorvosa a megfelelő laboratóriumi vizsgálatok segítségével ellenőrzi, hogy a VIII-as faktor mennyisége elérte-e a kívánt szintet. Ez különösen abban az esetben fontos, ha Ön komolyabb műtéten esik át.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél (0 és 18 éves kor között)

A vérzések kezelésére adott ADVATE adagolása gyermekeknél nem különbözik a felnőtt betegektől. A vérzések kezelésére adott ADVATE javasolt adagolása 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél: 20-50 NE testtömegkilogrammonként, heti 3-4 alkalommal. Az ADVATE alkalmazása gyermekeknél (intravénásan) nem különbözik a felnőtteknél való alkalmazástól. A VIII-as faktor termékek gyakori infúziójának lehetővé tételéhez szükségessé válhat egy centrális vénás kanül behelyezése.

Hogyan alkalmazzák az ADVATE-et

Az ADVATE-et általában a vénába adva (intravénásan) alkalmazza kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember. Ön vagy valaki más is beadhatja az ADVATE-et injekciószerűen a megfelelő képzés elvégzése után. Az erre vonatkozó részletes követelmények megtalálhatók a betegtájékoztató végén.

Ha az előírtnál több ADVATE-et alkalmazott

Az ADVATE-et mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolás illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Ha a javasoltnál több ADVATE-et adott be, minél hamarabb értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni az ADVATE-et

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő dózist az előírt adagolásnak megfelelően adja be és a kezelőorvos által tanácsolt módon folytassa a készítmény alkalmazását.

Ha idő előtt abbahagyja az ADVATE alkalmazását

Ne hagyja abba az ADVATE alkalmazását anélkül, hogy kezelőorvosával beszélt volna.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha súlyos, hirtelen allergiás reakció lép fel, haladéktalanul szakítsa meg az injekciót. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az allergiás reakció következő korai tünetei közül bármelyik jelentkezik:

- bőrkiütés, csalánkiütés, kiterjedt viszketés,
- az ajkak és a nyelv duzzadása,
- légzési nehézség, zihálás, nyomásérzés a mellkasban,
- általános rosszullet,
- szédülés és eszméletvesztés.

Súlyos tünetek, többek között légzési nehézség, ájulás vagy ájulás közeli állapot azonnali sürgős orvosi ellátást igényel.

A VIII-as faktor tartalmú gyógyszerekkel korábban még nem kezelt gyermekeknél nagyon gyakran (10 beteg közül több mint 1-nél) kialakulhatnak inhibitor ellenanyagok (gátló hatású antitestek) (lásd a 2. pontot), viszont a VIII-as faktor készítménnyel korábban már (legalább 150 napig) kezelt betegeknél ez a kockázat nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érinthet) gyakorisággal jelentkezik. Ha bekövetkezik ez a komplikáció, előfordulhat, hogy a gyógyszer a továbbiakban nem fog hatni, és Ön, illetve gyermeke tartós vérzést tapasztalhat. Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

VIII-as faktort gátló ellenanyagok kialakulása (VIII-as faktor készítménnyel korábban még nem kezelt gyermekek esetében).

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Fejfájás és láz.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

VIII-as faktort gátló ellenanyagok kialakulása (VIII-as faktor készítménnyel korábban már legalább 150 napig kezelt betegek esetében), szédülés, influenza, ájulás, rendellenes szívverés, viszkető piros dudorok a bőrön, kellemetlen érzés a mellkasban, véraláfutás a beadás helyén, reakció a beadás helyén, viszketés, fokozott izzadás, szokatlan szájíz, hőhullámok, migrén, emlékezetzavar, hidegrázás, hasmenés, hányinger, hányás, légszomj, gégegyulladás, nyirokérgyulladás, bőrfehérség, szemgyulladás, kiütés, fokozott izzadás, a láb és a lábfej duzzanata, a vörösvértestek arányának csökkenése, a fehérvérsejtek egyik fajtája (monociták) számának növekedése, fájdalom a has felső és a mellkas alsó részében.

Műtéthez kapcsolódó mellékhatások

A katéter használatával kapcsolatos fertőzések, a vörösvértestszám csökkenése, a végtagok és ízületek duzzadása, elhúzódo vérzés a dréncső eltávolítása után, a VIII-as faktor szint csökkenése és műtét utáni bevérzés.

A centrális vénás kanülhöz kapcsolódó mellékhatások

A kanül használatával kapcsolatos fertőzés, szisztémás fertőzés és a kanül helyén lokálisan kialakuló vérrög.

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Potenciálisan életveszélyes reakciók (anafilaxia) vagy más allergiás reakciók (túlérzékenység), általános tünetek (fáradtság, energiahány).

További mellékhatások gyermekeknél

Az ellenanyagok kialakulásán kívül (korábban még nem kezelt gyermekgyógyászati betegek esetében), valamint a kanüllel kapcsolatos szövődményeken kívül nem észleltek életkorra jellemző különbségeket a klinikai vizsgálatok során.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ADVATE-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A lejárati idő alatt a port tartalmazó injekciós üveg egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. Ilyen esetben a gyógyszer lejárati ideje ennek a 6 hónapos időtartamnak a vége lesz, vagy a készítmény injekciós üvegére nyomtatott lejárati idő, attól függően, hogy melyik következik be korábban. Kérjük, jegyezze fel a szobahőmérsékleten való tárolás 6 hónapos időtartamának végét a gyógyszer dobozára. Szobahőmérsékleten való tárolás után a készítmény hűtőszekrényben nem tárolható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Egyszer használatos termék. A fel nem használt oldatot az előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

A készítményt a por feloldódását követően azonnal fel kell használni.

Feloldás után az oldatot nem szabad visszahúteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ADVATE

- A hatóanyag oktokog alfa (rekombináns DNS-technológiával előállított humán VIII-as véralvadási faktor). Minden egyes port tartalmazó injekciós üveg névlegesen 250, 500, 1000, 1500, 2000 vagy 3000 NE oktokog alfát tartalmaz.
- A többi összetevő: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80 és glutation (redukált).

Oldószeres injekciós üveg: 5 ml steril, injekcióhoz való víz

Milyen az ADVATE külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az ADVATE fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.

A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

Mindegyik csomag tartalmaz egy, a feloldásra szolgáló eszközt is (BAXJECT II).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Tel: +800 66838470
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Gyártók:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France**Lietuva**

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A készítmény előkészítésére és alkalmazására vonatkozó útmutatások


A készítményt csak steril körülmények között szabad előkészíteni és alkalmazni.

Az oldat elkészítéséhez csak az ADVATE csomagban található steril, injekcióhoz való vizet és a feloldáshoz szükséges készüléket szabad használni. Az ADVATE-et nem szabad más gyógyszerekkel vagy oldószerrel keverni.

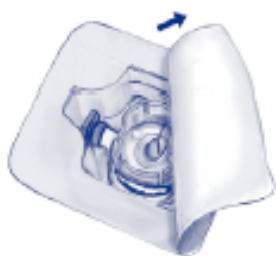
Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát.

Útmutatás a készítmény feloldásához

- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert!

- Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék, vagy annak steril védőrendszere vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta, melyet a következő jel mutat: .
 - Feloldás után az oldatot ne hűtse vissza!
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki az ADVATE port és az oldószeres injekciós üveget a hűtőszekrényből és engedje 15–25 °C-ra melegedni.
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet!
 3. Vegye le a port tartalmazó és az oldószeres injekciós üvegről a zárókupakot.
 4. Az alkoholos tamponnal tisztítsa meg a dugókat. Helyezze az injekciós üvegeket egy sima tiszta felületre.
 5. Bontsa fel a BAXJECT II készülék csomagolását. Úgy húzza le a papírfedelet, hogy ne nyúljon a belsejébe (a. Ábra). Ne vegye ki a készüléket a csomagból. Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 6. Fordítsa meg a csomagot és szűrje be a tiszta műanyag tűt az oldószeres injekciós üveg dugójába. A pereménél fogva húzza le a csomagolást a BAXJECT II készülékről (b. Ábra). Ne vegye le a BAXJET II készülék kék zárókupakját.
 7. Feloldás céljából csak az injekcióhoz való sterilizált víz és a csomagolásban található feloldásra szánt eszköz használható. Fordítsa meg az összeillesztett BAXJECT II készüléket és oldószeres injekciós üveget úgy, hogy az oldószeres injekciós üveg felülre kerüljön. Szűrje be a fehér műanyag tűt az ADVATE por injekciós üvegének dugójába. A kialakult vakuum miatt az oldószer átfolyik az ADVATE por injekciós üvegébe (c. Ábra).
 8. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg az ADVATE por feloldódik. Ellenőrizze, hogy a por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.

a. ábra



b. ábra



c. ábra



Útmutatás az injekció beadásához

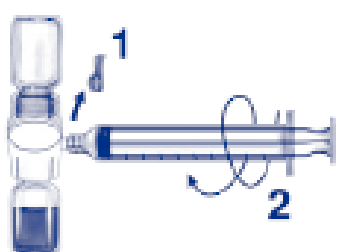
Az injekció beadásához Luer végű fecskendő szükséges.

Figyelmeztetés:

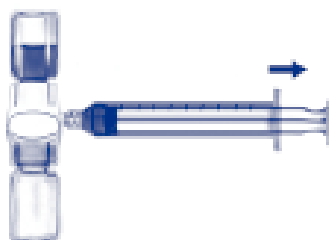
- Az injekciót csak abban az esetben szabad beadnia, ha erre az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megfelelőképpen felkészítette.
 - Beadás előtt ellenőrizze, hogy az oldat nem tartalmaz-e szemcséket és nem változtatta-e meg a színét (az oldatnak átlátszónak, színtelennek és idegen részecskéktől mentesnek kell lennie). Az ADVATE-et nem szabad felhasználni, ha az oldat zavaros vagy a por nem oldódott fel teljesen.
1. Vegye le a BAXJECT II készülék kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II készülékhez (d. ábra).
 2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a feloldott készítményt a fecskendőbe (e. ábra).

3. Távolítsa el a fecskendőt.
4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tüt. Az elkészített oldatot adja be a vénába. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet (10 ml/perc) nem túllépve kell beadni. (Lásd a 4. pontot „Lehetséges mellékhatások”).
5. A fel nem használt oldatot az előírásoknak megfelelően semmisítse meg!

d. ábra



e. ábra



Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Szükség szerinti kezelés

A következő vérzéses eseményekben a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott (a normális szint %-ában kifejezett) plazma aktivitási szint alá az illető időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). A következő táblázat útmutató a vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolásra vonatkozóan.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
Vérzés		
Korai haemarthros, izom- vagy szájüregi vérzés.	20–40	Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.	30–60	Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.
Életveszélyes vérzések.	60–100	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.

Műtéti beavatkozások		
<i>Kisebb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)	30–60	24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.
<i>Jelentősebb beavatkozások</i>	80–100 (pre- és posztoperatív)	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ADVATE 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ADVATE és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ADVATE alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az ADVATE-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ADVATE-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az ADVATE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az ADVATE hatóanyagát képező oktokog alfa rekombináns DNS-technológiával gyártott humán VIII-as véralvadási faktor. A VIII-as faktor szükséges a véralvadáshoz és a vérzés megszüntetéséhez. Hemofília A-ban szenvedő betegeknél (a VIII-as faktor veleszületett hiánya) ez hiányzik vagy nem működik.

Az ADVATE-t minden korcsoportban a hemofília A-ban (a VIII-as faktor hiánya által okozott veleszületett vézési rendellenességben) szenvedő betegek kezelésében alkalmazzák vézés megelőzése vagy kezelése céljából.

Az ADVATE előállításakor a teljes gyártási folyamat során nem adnak hozzá emberi vagy állati eredetű fehérjét.

2. Tudnivalók az ADVATE alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az ADVATE-et

- ha allergiás az oktokog alfára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás az egér- vagy hörcsögfehérjére.

Az ezzel kapcsolatos kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az ADVATE alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban már kezelték VIII-as faktor készítménnyel, különösen, ha inhibitorok alakultak ki Önnél, mivel ilyenkor fennállhat a veszélye az inhibitor újbóli megjelenésének. Az inhibitorok VIII-as faktort gátló antitestek (ellenanyagok), melyek csökkentik az ADVATE hatékonyságát a vérzés megelőzésében és gátlásában. Az inhibitorképződés a hemofília A kezelés ismert komplikációja. Ha a vérzése az ADVATE-tel nem szüntethető meg, azonnal forduljon orvoshoz.

Az ADVATE kezelés hatására ritkán anafilaxiás reakciót (súlyos, hirtelen kialakuló allergiás reakciót) tapasztalhat. Ismernie és figyelnie kell az allergiás reakció korai jeleit (például: bőrkivetés, csalánkiütés, kiterjedt viszketés, az ajkak és a nyelv duzzadása, légzési nehézség, zihálás vagy asztmás légzés, nyomásérzés a mellkasban, általános rosszullét, szédülés). Ezek a tünetek anafilaxiás sokk korai tünetei lehetnek, amely ezen felül kifejezett szédüléssel, eszméletvesztéssel és súlyos légzési nehézséggel járhat együtt.

Ha ezek közül bármely tünet jelentkezik haladéktalanul szakítsa meg az injekciót/infúziót, és forduljon kezelőorvosához. Súlyos tünetek, többek között légzési nehézség, ájulás vagy ájulás közeli állapot esetén azonnali orvosi ellátásra van szükség.

Olyan betegek, akiknél VIII-as faktort gátló ellenanyagok jelentek meg

Az inhibitorok, azaz gátló hatású ellenanyagok (antitestek) kialakulása egy ismert komplikáció, amely valamennyi VIII-as faktor tartalmú készítmény alkalmazásakor előfordulhat. Ezek az inhibitorok – különösen akkor, ha nagy mennyiségben vannak jelen – megakadályozzák, hogy a kezelés megfelelően kifejtse a hatását, ezért gondosan ellenőrizni fogják, hogy Önnél, illetve gyermekénél nem jelennek-e meg ilyen inhibitorok. Amennyiben a vérzés nem állítható el Önnél, illetve gyermekénél az ADVATE-tel, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Gyermekek és serdülők

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre (0 és 18 éves kor között) egyaránt vonatkoznak.

Egyéb gyógyszerek és az ADVATE

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az ADVATE nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a javasolt napi maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni az ADVATE-et?

Az ADVATE-tel történő kezelés a hemofília A-ban szenvedő betegek kezelésében jártas orvos szoros felügyelete mellett kezdődik.

Orvosa kiszámolja az ADVATE dózisát (nemzetközi egységben vagy NE) az Ön állapotától és testtömegétől illetve attól függően, hogy a vérzés megelőzésére vagy kezelésére kapja. Az alkalmazás gyakorisága attól függ, hogy az ADVATE mennyire hatásos Önnél. Általában az ADVATE-tel történő faktorpótló kezelést élete végéig kell folytatnia.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A vérzés megelőzése

Az oktokog alfa szokásos adagja 2-3 naponta testtömeg-kilogrammonként 20–40 NE. Bizonyos esetekben azonban – különösen fiatalabb betegeknél – a készítmény gyakoribb alkalmazására vagy nagyobb adagokban történő alkalmazására lehet szükség.

A vérzés kezelése

Az oktokog alfa dózisa az Ön testtömegétől és az elérendő VIII-as faktor szinttől függ. Az elérendő VIII-as faktor szint a vérzés súlyosságától és helyétől függ.

Dózis (NE) = testtömeg (kg) x VIII-as faktorszint kívánt emelkedése (a normál érték %-ában) x 0,5

Ha úgy érzi, hogy az ADVATE hatása nem kielégítő, forduljon kezelőorvosához.

Kezelőorvosa a megfelelő laboratóriumi vizsgálatok segítségével ellenőrzi, hogy a VIII-as faktor mennyisége elérte-e a kívánt szintet. Ez különösen abban az esetben fontos, ha Ön komolyabb műtéten esik át.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél (0 és 18 éves kor között)

A vérzések kezelésére adott ADVATE adagolása gyermekeknél nem különbözik a felnőtt betegektől. A vérzések kezelésére adott ADVATE javasolt adagolása 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél: 20-50 NE testtömegkilogrammonként, heti 3-4 alkalommal. Az ADVATE alkalmazása gyermekeknél (intravénásan) nem különbözik a felnőtteknél való alkalmazástól. A VIII-as faktor termékek gyakori infúziójának lehetővé tételéhez szükségessé válhat egy centrális vénás kanül behelyezése.

Hogyan alkalmazzák az ADVATE-et

Az ADVATE-et általában a vénába adva (intravénásan) alkalmazza kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember. Ön vagy valaki más is beadhatja az ADVATE-et injekciószerűen a megfelelő képzés elvégzése után. Az erre vonatkozó részletes követelmények megtalálhatók a betegtájékoztató végén.

Ha az előírtnál több ADVATE-et alkalmazott

Az ADVATE-et mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolás illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Ha a javasoltnál több ADVATE-et adott be, minél hamarabb értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni az ADVATE-et

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő dózist az előírt adagolásnak megfelelően adja be és a kezelőorvos által tanácsolt módon folytassa a készítmény alkalmazását.

Ha idő előtt abbahagyja az ADVATE alkalmazását

Ne hagyja abba az ADVATE alkalmazását anélkül, hogy kezelőorvosával beszélt volna.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha súlyos, hirtelen allergiás reakció lép fel, haladéktalanul szakítsa meg az injekciót. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az allergiás reakció következő korai tünetei közül bármelyik jelentkezik:

- bőrkiütés, csalánkiütés, kiterjedt viszketés,
- az ajkak és a nyelv duzzadása,
- légzési nehézség, zihálás, nyomásérzés a mellkasban,
- általános rosszullet,
- szédülés és eszméletvesztés.

Súlyos tünetek, többek között légzési nehézség, ájulás vagy ájulás közeli állapot azonnali sürgős orvosi ellátást igényel.

A VIII-as faktor tartalmú gyógyszerekkel korábban még nem kezelt gyermekeknél nagyon gyakran (10 beteg közül több mint 1-nél) kialakulhatnak inhibitor ellenanyagok (gátló hatású antitestek) (lásd a 2. pontot), viszont a VIII-as faktor készítménnyel korábban már (legalább 150 napig) kezelt betegeknél ez a kockázat nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érinthet) gyakorisággal jelentkezik. Ha bekövetkezik ez a komplikáció, előfordulhat, hogy a gyógyszer a továbbiakban nem fog hatni, és Ön, illetve gyermeke tartós vérzést tapasztalhat. Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

VIII-as faktort gátló ellenanyagok kialakulása (VIII-as faktor készítménnyel korábban még nem kezelt gyermekek esetében).

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Fejfájás és láz.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

VIII-as faktort gátló ellenanyagok kialakulása (VIII-as faktor készítménnyel korábban már legalább 150 napig kezelt betegek esetében), szédülés, influenza, ájulás, rendellenes szívverés, viszkető piros dudorok a bőrön, kellemetlen érzés a mellkasban, véraláfutás a beadás helyén, reakció a beadás helyén, viszketés, fokozott izzadás, szokatlan szájíz, hőhullámok, migrén, emlékezetzavar, hidegrázás, hasmenés, hányinger, hányás, légszomj, gégegyulladás, nyirokérgyulladás, bőrfehérség, szemgyulladás, kiütés, fokozott izzadás, a láb és a lábfej duzzanata, a vörösvértestek arányának csökkenése, a fehérvérsejtek egyik fajtája (monociták) számának növekedése, fájdalom a has felső és a mellkas alsó részében.

Műtéthez kapcsolódó mellékhatások

A katéter használatával kapcsolatos fertőzések, a vörösvértestszám csökkenése, a végtagok és ízületek duzzadása, elhúzódó vérzés a dréncső eltávolítása után, a VIII-as faktor szint csökkenése és műtét utáni bevérzés.

A centrális vénás kanülhöz kapcsolódó mellékhatások

A kanül használatával kapcsolatos fertőzés, szisztémás fertőzés és a kanül helyén lokálisan kialakuló vérrög.

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Potenciálisan életveszélyes reakciók (anafilaxia) vagy más allergiás reakciók (túlérzékenység), általános tünetek (fáradtság, energiahány).

További mellékhatások gyermekeknél

Az ellenanyagok kialakulásán kívül (korábban még nem kezelt gyermekgyógyászati betegek esetében), valamint a kanüllel kapcsolatos szövődmények kivételével nem észleltek életkorra jellemző különbségeket a klinikai vizsgálatok során.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ADVATE-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A lejárati idő alatt a készítményt tartalmazó buboréksomagolás egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. Ilyen esetben a gyógyszer lejárati ideje ennek a 6 hónapos időtartamnak a vége lesz, vagy a készítmény buboréksomagolására nyomtatott lejárati idő, attól függően, hogy melyik következik be korábban. Kérjük, jegyezze fel a szobahőmérsékleten való tárolás 6 hónapos időtartamának végét a gyógyszer dobozára. Szobahőmérsékleten való tárolás után a készítmény hűtőszekrényben nem tárolható.

A fénytől való védelem érdekében a buboréksomagolást tartsa a dobozában.

Egyszer használatos termék. A fel nem használt oldatot az előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

A készítményt a por feloldódását követően azonnal fel kell használni.

Feloldás után az oldatot nem szabad visszahúteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ADVATE

- A hatóanyag oktokog alfa (rekombináns DNS-technológiával előállított humán VIII-as véralvadási faktor). Minden egyes port tartalmazó injekciós üveg névlegesen 250, 500, 1000, 1500, 2000 vagy 3000 NE oktokog alfát tartalmaz.
- A többi összetevő: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80 és glutation (redukált).

Oldószeres injekciós üveg: 5 ml steril, injekcióhoz való víz

Milyen az ADVATE külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az ADVATE fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.

A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Tel: +800 66838470
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Gyártók:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France**Lietuva**

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A készítmény előkészítésére és alkalmazására vonatkozó útmutatások

Az ADVATE-et nem szabad más gyógyszerekkel vagy oldószerekkel keverni.

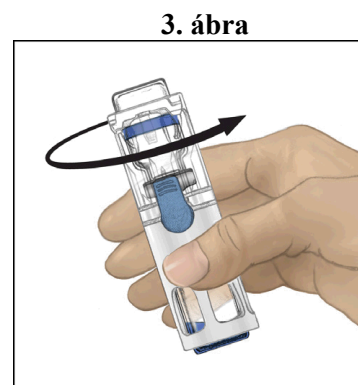
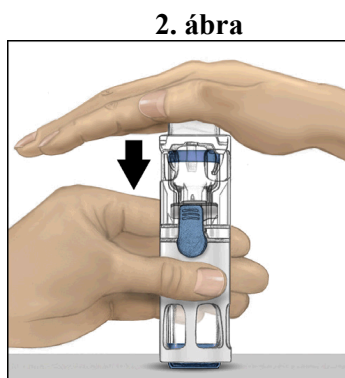
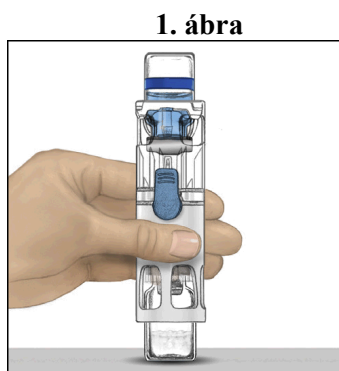
Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát.

Útmutatás a készítmény feloldásához

- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert!
 - Ne használja fel, ha a fedél nem zárja légmentesen a buboréksomagolást.
 - Feloldás után az oldatot ne hűtse vissza!
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki a hűtőszekrényből a lezárt buboréksomagolást (amely tartalmazza a por és az oldószer injekciós üvegét, a

feloldórendszerhez gyárilag csatlakoztatva), és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni (15–25 °C).

2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezét.
3. A fedél lehúzásával nyissa ki az ADVATE csomagolását. Vegye ki a BAXJECT III rendszert a buborékcsoomagolásból.
4. Helyezze az ADVATE készítményt sima felületre oly módon, hogy az oldószert tartalmazó injekciós üveg legyen felül (1. ábra). Az oldószert tartalmazó injekciós üveg kék csíkkal van megjelölve. Ne vegye le a kék zárókupakot mindaddig, amíg egy későbbi lépésben erre utasítást nem kap.
5. Az egyik kezével tartsa meg a BAXJECT III rendszerben lévő ADVATE készítményt, a másik kezével pedig határozottan nyomja le az oldószert tartalmazó injekciós üveget, amíg mindkét injekciós üveg teljesen betolódik a rendszerbe, és az oldószer lefolyik az ADVATE injekciós üvegébe (2. ábra). Ne döntse meg a rendszert, amíg az oldószer teljesen át nem folyt.
6. Ellenőrizze, hogy az összes oldószer átfolyt-e. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.



Útmutatás az injekció beadásához

A beadás során az aszepszis szabályait be kell tartani.

Az injekció beadásához Luer végű fecskendő szükséges.

Figyelmeztetés:

- Az injekciót csak abban az esetben szabad beadnia, ha erre az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megfelelőképpen felkészítette.
 - Beadás előtt ellenőrizze, hogy az oldat nem tartalmaz-e szemcséket és nem változtatta-e meg a színét (az oldatnak átlátszónak, színtelennek és idegen részecskéktől mentesnek kell lennie). Az ADVATE-et nem szabad felhasználni, ha az oldat zavaros vagy a por nem oldódott fel teljesen.
1. Vegye le a BAXJECT III rendszer kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT III rendszerhez.
 2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a feloldott készítményt a fecskendőbe.
 3. Távolítsa el a fecskendőt.
 4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tűt. Az elkészített oldatot adja be a vénába. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet (10 ml/perc) nem túllépve kell beadni. (Lásd a 4. pontot „Lehetséges mellékhatások”).
 5. A fel nem használt oldatot az előírásoknak megfelelően semmisítse meg!

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Szükség szerinti kezelés

A következő vérzéses eseményekben a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott (a normális szint %-ában kifejezett) plazma aktivitási szint alá az illető időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). A következő táblázat útmutató a vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolásra vonatkozóan.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
Vérzés		
Korai haemarthros, izom- vagy szájüregi vérzés.	20–40	Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.	30–60	Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.
Életveszélyes vérzések.	60–100	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.
Műtéti beavatkozások		
<i>Kisebb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)	30–60	24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.
<i>Jelentősebb beavatkozások</i>	80–100 (pre- és posztoperatív)	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

ADVATE 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ADVATE és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ADVATE alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az ADVATE-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ADVATE-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az ADVATE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az ADVATE hatóanyagát képező oktokog alfa rekombináns DNS-technológiával gyártott humán VIII-as véralvadási faktor. A VIII-as faktor szükséges a véralvadáshoz és a vérzés megszüntetéséhez. Hemofília A-ban szenvedő betegeknél (a VIII-as faktor veleszületett hiánya) ez hiányzik vagy nem működik.

Az ADVATE-t minden korcsoportban a hemofília A-ban (a VIII-as faktor hiánya által okozott veleszületett vézési rendellenességben) szenvedő betegek kezelésében alkalmazzák vérzés megelőzése vagy kezelése céljából.

Az ADVATE előállításakor a teljes gyártási folyamat során nem adnak hozzá emberi vagy állati eredetű fehérjét.

2. Tudnivalók az ADVATE alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az ADVATE-et

- ha allergiás az oktokog alfára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás az egér- vagy hörcsögfehérjére.

Az ezzel kapcsolatos kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az ADVATE alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban már kezelték VIII-as faktor készítménnyel, különösen, ha inhibitorok alakultak ki Önnél, mivel ilyenkor fennállhat a veszélye az inhibitor újbóli megjelenésének. Az inhibitorok VIII-as faktort gátló antitestek (ellenanyagok), melyek csökkentik az ADVATE hatékonyságát a vérzés megelőzésében és gátlásában. Az inhibitorképződés a hemofília A kezelés ismert komplikációja. Ha a vérzése az ADVATE-tel nem szüntethető meg, azonnal forduljon orvoshoz.

Az ADVATE kezelés hatására ritkán anafilaxiás reakciót (súlyos, hirtelen kialakuló allergiás reakciót) tapasztalhat. Ismernie és figyelnie kell az allergiás reakció korai jeleit (például: bőrküetés, csalánkiütés, kiterjedt viszketés, az ajkak és a nyelv duzzadása, légzési nehézség, zihálás vagy asztmás légzés, nyomásérzés a mellkasban, általános rosszullét, szédülés). Ezek a tünetek anafilaxiás sokk korai tünetei lehetnek, amely ezen felül kifejezett szédüléssel, eszméletvesztéssel és súlyos légzési nehézséggel járhat együtt.

Ha ezek közül bármely tünet jelentkezik haladéktalanul szakítsa meg az injekciót/infúziót, és forduljon kezelőorvosához. Súlyos tünetek, többek között légzési nehézség, ájulás vagy ájulás közeli állapot esetén azonnali orvosi ellátásra van szükség.

Olyan betegek, akiknél VIII-as faktort gátló ellenanyagok jelentek meg

Az inhibitorok, azaz gátló hatású ellenanyagok (antitestek) kialakulása egy ismert komplikáció, amely valamennyi VIII-as faktor tartalmú készítmény alkalmazásakor előfordulhat. Ezek az inhibitorok – különösen akkor, ha nagy mennyiségben vannak jelen – megakadályozzák, hogy a kezelés megfelelően kifejtse a hatását, ezért gondosan ellenőrizni fogják, hogy Önnél, illetve gyermekénél nem jelennek-e meg ilyen inhibitorok. Amennyiben a vérzés nem állítható el Önnél, illetve gyermekénél az ADVATE-tel, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Gyermekek és serdülők

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre (0 és 18 éves kor között) egyaránt vonatkoznak.

Egyéb gyógyszerek és az ADVATE

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az ADVATE nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a javasolt napi maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

Az ADVATE helytelen beadása

A helytelen (verőérbe vagy gyűjtőéren kívülre történő) beadást el kell kerülni, mert enyhe, rövid ideig tartó reakciók, például bevérzés, bőrpír léphetnek fel az alkalmazás helyén.

3. Hogyan kell alkalmazni az ADVATE-et?

Az ADVATE-tel történő kezelés a hemofília A-ban szenvedő betegek kezelésében jártas orvos szoros felügyelete mellett kezdődik.

Orvosa kiszámolja az ADVATE dózisát (nemzetközi egységben vagy NE) az Ön állapotától és testtömegétől illetve attól függően, hogy a vérzés megelőzésére vagy kezelésére kapja. Az alkalmazás gyakorisága attól függ, hogy az ADVATE mennyire hatásos Önnél. Általában az ADVATE-tel történő faktorpótló kezelést élete végéig kell folytatnia.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A vérzés megelőzése

Az oktokog alfa szokásos adagja 2-3 naponta testtömeg-kilogrammonként 20–40 NE. Bizonyos esetekben azonban – különösen fiatalabb betegeknél – a készítmény gyakoribb alkalmazására vagy nagyobb adagokban történő alkalmazására lehet szükség.

A vérzés kezelése

Az oktokog alfa dózisa az Ön testtömegétől és az elérendő VIII-as faktor szinttől függ. Az elérendő VIII-as faktor szint a vérzés súlyosságától és helyétől függ.

Dózis (NE) = testtömeg (kg) x VIII-as faktorszint kívánt emelkedése (a normál érték %-ában) x 0,5

Ha úgy érzi, hogy az ADVATE hatása nem kielégítő, forduljon kezelőorvosához.

Kezelőorvosa a megfelelő laboratóriumi vizsgálatok segítségével ellenőrzi, hogy a VIII-as faktor mennyisége elérte-e a kívánt szintet. Ez különösen abban az esetben fontos, ha Ön komolyabb műtéten esik át.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél (0 és 18 éves kor között)

A vérzések kezelésére adott ADVATE adagolása gyermekeknél nem különbözik a felnőtt betegekéétől. A vérzések kezelésére adott ADVATE javasolt adagolása 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél: 20-50 NE testtömegkilogrammonként, heti 3-4 alkalommal. Az ADVATE alkalmazása gyermekeknél (intravénásan) nem különbözik a felnőtteknél való alkalmazástól. A VIII-as faktor termékek gyakori infúziójának lehetővé tételéhez szükségessé válhat egy centrális vénás kanül behelyezése.

A 2 ml oldószerben feloldott ADVATE esetén csökkenő injektálandó térfogat miatt az injekció alatt fellépő túlérzékenységi reakciók esetén a beavatkozásra rendelkezésre álló idő is tovább csökken. Ezért a 2 ml oldószerben feloldott ADVATE injektálásakor elővigyázatosság szükséges, különösen gyermekek esetén.

Hogyan alkalmazzák az ADVATE-et

Az ADVATE-et általában a vénába adva (intravénásan) alkalmazza kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember. Ön vagy valaki más is beadhatja az ADVATE-et injekciószerűen a megfelelő képzés elvégzése után. Az erre vonatkozó részletes követelmények megtalálhatók a betegájékoztató végén.

Ha az előírtnál több ADVATE-et alkalmazott

Az ADVATE-et mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolás illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Ha a javasoltnál több ADVATE-et adott be, minél hamarabb értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni az ADVATE-et

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő dózist az előírt adagolásnak megfelelően adja be és a kezelőorvos által tanácsolt módon folytassa a készítmény alkalmazását.

Ha idő előtt abbahagyja az ADVATE alkalmazását

Ne hagyja abba az ADVATE alkalmazását anélkül, hogy kezelőorvosával beszélt volna.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha **súlyos, hirtelen allergiás reakció** lép fel, **haladéktalanul szakítsa meg** az injekciót. **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha az allergiás reakció következő korai tünetei közül bármelyik jelentkezik:

- bőrkíütés, csalánkiütés, kiterjedt viszketés,
- az ajkak és a nyelv duzzadása,
- légzési nehézség, zihálás, nyomásérzés a mellkasban,
- általános rosszullet,
- szédülés és eszméletvesztés.

Súlyos tünetek, többek között légzési nehézség, ájulás vagy ájulás közeli állapot azonnali sürgős orvosi ellátást igényel.

A VIII-as faktor tartalmú gyógyszerekkel korábban még nem kezelt gyermekeknél nagyon gyakran (10 beteg közül több mint 1-nél) kialakulhatnak inhibitor ellenanyagok (gátló hatású antitestek) (lásd a 2. pontot), viszont a VIII-as faktor készítménnyel korábban már (legalább 150 napig) kezelt betegeknél ez a kockázat nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érinthet) gyakorisággal jelentkezik. Ha bekövetkezik ez a komplikáció, előfordulhat, hogy a gyógyszer a továbbiakban nem fog hatni, és Ön, illetve gyermeke tartós vérzést tapasztalhat. Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

VIII-as faktort gátló ellenanyagok kialakulása (VIII-as faktor készítménnyel korábban még nem kezelt gyermekek esetében).

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Fejfájás és láz.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

VIII-as faktort gátló ellenanyagok kialakulása (VIII-as faktor készítménnyel korábban már legalább 150 napig kezelt betegek esetében), szédülés, influenza, ájulás, rendellenes szívverés, viszkető piros dudorok a bőrön, kellemetlen érzés a mellkasban, véraláfutás a beadás helyén, reakció a beadás helyén, viszketés, fokozott izzadás, szokatlan szájíz, hőhullámok, migrén, emlékezetzavar, hidegrázás, hasmenés, hányinger, hányás, légszomj, gégegyulladás, nyirokérnyulladás, bőrfehérség, szemgyulladás, kiütés, fokozott izzadás, a láb és a lábfej duzzanata, a vörösvértestek arányának csökkenése, a fehérvérsejtek egyik fajtája (monociták) számának növekedése, fájdalom a has felső és a mellkas alsó részében.

Műtéthez kapcsolódó mellékhatások

A katéter használatával kapcsolatos fertőzések, a vörösvértestszám csökkenése, a végtagok és ízületek duzzadása, elhúzódó vérzés a dréncső eltávolítása után, a VIII-as faktor szint csökkenése és műtét utáni bevérzés.

A centrális vénás kanülhöz kapcsolódó mellékhatások

A kanül használatával kapcsolatos fertőzés, szisztémás fertőzés és a kanül helyén lokálisan kialakuló vérrög.

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Potenciálisan életveszélyes reakciók (anafilaxia) vagy más allergiás reakciók (túlérzékenység), általános tünetek (fáradtság, energiahiany).

További mellékhatások gyermekeknél

Az ellenanyagok kialakulásán kívül (korábban még nem kezelt gyermekgyógyászati betegek esetében), valamint a kanüllel kapcsolatos szövődményekén kívül nem észleltek életkorra jellemző különbségeket a klinikai vizsgálatok során.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ADVATE-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A lejárati idő alatt a port tartalmazó injekciós üveg egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. Ilyen esetben a gyógyszer lejárati ideje ennek a 6 hónapos időtartamnak a vége lesz, vagy a készítmény injekciós üvegére nyomtatott lejárati idő, attól függően, hogy melyik következik be korábban. Kérjük, jegyezze fel a szobahőmérsékleten való tárolás 6 hónapos időtartamának végét a gyógyszer dobozára. Szobahőmérsékleten való tárolás után a készítmény hűtőszekrényben nem tárolható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Egyszer használatos termék. A fel nem használt oldatot az előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

A készítményt a por feloldódását követően azonnal fel kell használni.

Feloldás után az oldatot nem szabad visszahúteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ADVATE

- A hatóanyag oktokog alfa (rekombináns DNS-technológiával előállított humán VIII-as véralvadási faktor). Minden egyes port tartalmazó injekciós üveg névlegesen 250, 500, 1000 vagy 1500 NE oktokog alfát tartalmaz.
- A többi összetevő: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80 és glutation (redukált).

Oldószeres injekciós üveg: 2 ml steril, injekcióhoz való víz

Milyen az ADVATE külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az ADVATE fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.

A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

Mindegyik csomag tartalmaz egy, a feloldásra szolgáló eszközt is (BAXJECT II).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Tel: +800 66838470
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Gyártók:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.


A készítmény előkészítésére és alkalmazására vonatkozó útmutatások

A készítményt csak steril körülmények között szabad előkészíteni és alkalmazni.

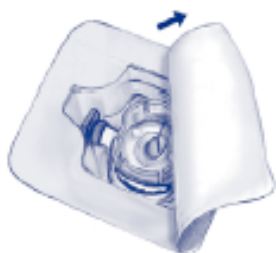
Az oldat elkészítéséhez csak az ADVATE csomagban található steril, injekcióhoz való vizet és a feloldáshoz szükséges készüléket szabad használni. Az ADVATE-et nem szabad más gyógyszerekkel vagy oldószerekkel keverni.

Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát.

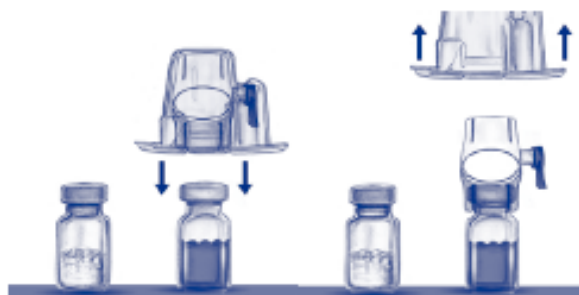
Útmutatás a készítmény feloldásához

- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert!
 - Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék, vagy annak steril védőrendszere vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta, melyet a következő jel mutat: .
 - Feloldás után az oldatot ne hűtse vissza!
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki az ADVATE port és az oldószeres injekciós üveget a hűtőszekrényből és engedje 15–25 °C-ra melegedni.
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet!
 3. Vegye le a port tartalmazó és az oldószeres injekciós üvegről a zárókupakot.
 4. Az alkoholos tamponnal tisztítsa meg a dugókat. Helyezze az injekciós üvegeket egy sima tiszta felületre.
 5. Bontsa fel a BAXJECT II készülék csomagolását. Úgy húzza le a papírfedelet, hogy ne nyúljon a belsejébe (a. Ábra). Ne vegye ki a készüléket a csomagból. Ne használja a készítményt, ha a BAXJECT II készülék steril védőborítása vagy csomagolása sérült, illetve bármilyen károsodásra utaló jel látható rajta.
 6. Fordítsa meg a csomagot és szűrje be a tiszta műanyag tűt az oldószeres injekciós üveg dugójába. A pereménél fogva húzza le a csomagolást a BAXJECT II készülékről (b. Ábra). Ne vegye le a BAXJET II készülék kék zárókupakját.
 7. Feloldás céljából csak az injekcióhoz való sterilizált víz és a csomagolásban található feloldásra szánt eszköz használható. Fordítsa meg az összeillesztett BAXJECT II készüléket és oldószeres injekciós üveget úgy, hogy az oldószeres injekciós üveg felülre kerüljön. Szűrje be a fehér műanyag tűt az ADVATE por injekciós üvegének dugójába. A kialakult vákuum miatt az oldószer átfolyik az ADVATE por injekciós üvegébe (c. Ábra).
 8. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg az ADVATE por feloldódik. Ellenőrizze, hogy a por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.

a. ábra



b. ábra



c. ábra



Útmutatás az injekció beadásához

Az injekció beadásához Luer végű fecskendő szükséges.

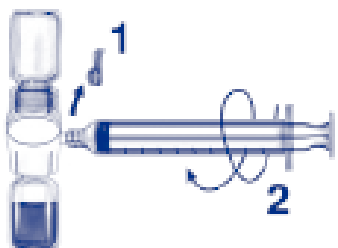
Figyelmeztetés:

- Az injekciót csak abban az esetben szabad beadnia, ha erre az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megfelelőképpen felkészítette.
- Beadás előtt ellenőrizze, hogy az oldat nem tartalmaz-e szemcséket és nem változtatta-e meg a színét (az oldatnak átlátszónak, színtelennek és idegen részecskéktől mentesnek kell lennie).

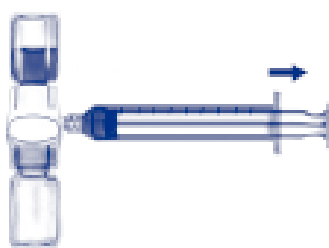
Az ADVATE-et nem szabad felhasználni, ha az oldat zavaros vagy a por nem oldódott fel teljesen.

1. Vegye le a BAXJECT II készülék kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT II készülékhez (d. ábra).
2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a feloldott készítményt a fecskendőbe (e. ábra).
3. Távolítsa el a fecskendőt.
4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tűt. Az elkészített oldatot adja be a vénába. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet (10 ml/perc) nem túllépve kell beadni. (Lásd a 4. pontot „Lehetséges mellékhatások”).
5. A fel nem használt oldatot az előírásoknak megfelelően semmisítse meg!

d. ábra



e. ábra



Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Szükség szerinti kezelés

A következő vérzéses eseményekben a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott (a normális szint %-ában kifejezett) plazma aktivitási szint alá az illető időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). A következő táblázat útmutató a vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolásra vonatkozóan.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor-titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
<p>Vérzés</p> <p>Korai haemarthros, izom- vagy szájüregi vérzés.</p> <p>Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.</p> <p>Életveszélyes vérzések.</p>	<p>20–40</p> <p>30–60</p> <p>60–100</p>	<p>Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.</p> <p>Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.</p> <p>Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.</p>
<p>Műtéti beavatkozások</p> <p><i>Kiseb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)</p> <p><i>Jelentősebb beavatkozások</i></p>	<p>30–60</p> <p>80–100 (pre- és posztoperatív)</p>	<p>24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.</p> <p>Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.</p>

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

ADVATE 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
ADVATE 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

oktokog alfa (rekombináns humán VIII-as véralvadási faktor)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ADVATE és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ADVATE alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az ADVATE-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ADVATE-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az ADVATE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az ADVATE hatóanyagát képező oktokog alfa rekombináns DNS-technológiával gyártott humán VIII-as véralvadási faktor. A VIII-as faktor szükséges a véralvadáshoz és a vérzés megszüntetéséhez. Hemofília A-ban szenvedő betegeknél (a VIII-as faktor veleszületett hiánya) ez hiányzik vagy nem működik.

Az ADVATE-t minden korcsoportban a hemofília A-ban (a VIII-as faktor hiánya által okozott veleszületett vézési rendellenességben) szenvedő betegek kezelésében alkalmazzák vérzés megelőzése vagy kezelése céljából.

Az ADVATE előállításakor a teljes gyártási folyamat során nem adnak hozzá emberi vagy állati eredetű fehérjét.

2. Tudnivalók az ADVATE alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az ADVATE-et

- ha allergiás az oktokog alfára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás az egér- vagy hörcsögfehérjére.

Az ezzel kapcsolatos kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az ADVATE alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban már kezelték VIII-as faktor készítménnyel, különösen, ha inhibitorok alakultak ki Önnél, mivel ilyenkor fennállhat a veszélye az inhibitor újbóli megjelenésének. Az inhibitorok VIII-as faktort gátló antitestek (ellenanyagok), melyek csökkentik az ADVATE hatékonyságát a vérzés megelőzésében és gátlásában. Az inhibitorképződés a hemofília A kezelés ismert komplikációja. Ha a vérzése az ADVATE-tel nem szüntethető meg, azonnal forduljon orvoshoz.

Az ADVATE kezelés hatására ritkán anafilaxiás reakciót (súlyos, hirtelen kialakuló allergiás reakciót) tapasztalhat. Ismernie és figyelnie kell az allergiás reakció korai jeleit (például: bőrkiütés, csalánkiütés, kiterjedt viszketés, az ajkak és a nyelv duzzadása, légzési nehézség, zihálás vagy asztmás légzés, nyomásérzés a mellkasban, általános rosszullét, szédülés). Ezek a tünetek anafilaxiás sokk korai tünetei lehetnek, amely ezen felül kifejezett szédüléssel, eszméletvesztéssel és súlyos légzési nehézséggel járhat együtt.

Ha ezek közül bármely tünet jelentkezik haladéktalanul szakítsa meg az injekciót/infúziót, és forduljon kezelőorvosához. Súlyos tünetek, többek között légzési nehézség, ájulás vagy ájulás közeli állapot esetén azonnali orvosi ellátásra van szükség.

Olyan betegek, akiknél VIII-as faktort gátló ellenanyagok jelentek meg

Az inhibitorok, azaz gátló hatású ellenanyagok (antitestek) kialakulása egy ismert komplikáció, amely valamennyi VIII-as faktor tartalmú készítmény alkalmazásakor előfordulhat. Ezek az inhibitorok – különösen akkor, ha nagy mennyiségben vannak jelen – megakadályozzák, hogy a kezelés megfelelően kifejtse a hatását, ezért gondosan ellenőrizni fogják, hogy Önnél, illetve gyermekénél nem jelennek-e meg ilyen inhibitorok. Amennyiben a vérzés nem állítható el Önnél, illetve gyermekénél az ADVATE-tel, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Gyermekek és serdülők

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre (0 és 18 éves kor között) egyaránt vonatkoznak.

Egyéb gyógyszerek és az ADVATE

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADVATE nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az ADVATE nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 10 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a javasolt napi maximális nátriumbevitel 0,5 %-ának felnőtteknél.

Az ADVATE helytelen beadása

A helytelen (verőérbe vagy gyűjtőéren kívülre történő) beadást el kell kerülni, mert enyhe, rövid ideig tartó reakciók, például bevérzés, bőrpír léphetnek fel az alkalmazás helyén.

3. Hogyan kell alkalmazni az ADVATE-et?

Az ADVATE-tel történő kezelés a hemofília A-ban szenvedő betegek kezelésében jártas orvos szoros felügyelete mellett kezdődik.

Orvosa kiszámolja az ADVATE dózisát (nemzetközi egységben vagy NE) az Ön állapotától és testtömegétől illetve attól függően, hogy a vérzés megelőzésére vagy kezelésére kapja. Az alkalmazás gyakorisága attól függ, hogy az ADVATE mennyire hatásos Önnél. Általában az ADVATE-tel történő faktorpótló kezelést élete végéig kell folytatnia.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A vérzés megelőzése

Az oktokog alfa szokásos adagja 2-3 naponta testtömeg-kilogrammonként 20–40 NE. Bizonyos esetekben azonban – különösen fiatalabb betegeknél – a készítmény gyakoribb alkalmazására vagy nagyobb adagokban történő alkalmazására lehet szükség.

A vérzés kezelése

Az oktokog alfa dózisa az Ön testtömegétől és az elérendő VIII-as faktor szinttől függ. Az elérendő VIII-as faktor szint a vérzés súlyosságától és helyétől függ.

Dózis (NE) = testtömeg (kg) x VIII-as faktorszint kívánt emelkedése (a normál érték %-ában) x 0,5

Ha úgy érzi, hogy az ADVATE hatása nem kielégítő, forduljon kezelőorvosához.

Kezelőorvosa a megfelelő laboratóriumi vizsgálatok segítségével ellenőrzi, hogy a VIII-as faktor mennyisége elérte-e a kívánt szintet. Ez különösen abban az esetben fontos, ha Ön komolyabb műtéten esik át.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél (0 és 18 éves kor között)

A vérzések kezelésére adott ADVATE adagolása gyermekeknél nem különbözik a felnőtt betegekéétől. A vérzések kezelésére adott ADVATE javasolt adagolása 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél: 20-50 NE testtömegkilogrammonként, heti 3-4 alkalommal. Az ADVATE alkalmazása gyermekeknél (intravénásan) nem különbözik a felnőtteknél való alkalmazástól. A VIII-as faktor termékek gyakori infúziójának lehetővé tételéhez szükségessé válhat egy centrális vénás kanül behelyezése.

A 2 ml oldószerben feloldott ADVATE esetén csökkenő injektálandó térfogat miatt az injekció alatt fellépő túlérzékenységi reakciók esetén a beavatkozásra rendelkezésre álló idő is tovább csökken. Ezért a 2 ml oldószerben feloldott ADVATE injektálásakor elővigyázatosság szükséges, különösen gyermekek esetén.

Hogyan alkalmazzák az ADVATE-et

Az ADVATE-et általában a vénába adva (intravénásan) alkalmazza kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember. Ön vagy valaki más is beadhatja az ADVATE-et injekciószerűen a megfelelő képzés elvégzése után. Az erre vonatkozó részletes követelmények megtalálhatók a betegájékoztató végén.

Ha az előírtnál több ADVATE-et alkalmazott

Az ADVATE-et mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolás illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Ha a javasoltnál több ADVATE-et adott be, minél hamarabb értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni az ADVATE-et

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A következő dózist az előírt adagolásnak megfelelően adja be és a kezelőorvos által tanácsolt módon folytassa a készítmény alkalmazását.

Ha idő előtt abbahagyja az ADVATE alkalmazását

Ne hagyja abba az ADVATE alkalmazását anélkül, hogy kezelőorvosával beszélt volna.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha **súlyos, hirtelen allergiás reakció** lép fel, **haladéktalanul szakítsa meg** az injekciót. **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha az allergiás reakció következő korai tünetei közül bármelyik jelentkezik:

- bőrkíütés, csalánkiütés, kiterjedt viszketés,
- az ajkak és a nyelv duzzadása,
- légzési nehézség, zihálás, nyomásérzés a mellkasban,
- általános rosszullet,
- szédülés és eszméletvesztés.

Súlyos tünetek, többek között légzési nehézség, ájulás vagy ájulás közeli állapot azonnali sürgős orvosi ellátást igényel.

A VIII-as faktor tartalmú gyógyszerekkel korábban még nem kezelt gyermekeknél nagyon gyakran (10 beteg közül több mint 1-nél) kialakulhatnak inhibitor ellenanyagok (gátló hatású antitestek) (lásd a 2. pontot), viszont a VIII-as faktor készítménnyel korábban már (legalább 150 napig) kezelt betegeknél ez a kockázat nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érinthet) gyakorisággal jelentkezik. Ha bekövetkezik ez a komplikáció, előfordulhat, hogy a gyógyszer a továbbiakban nem fog hatni, és Ön, illetve gyermeke tartós vérzést tapasztalhat. Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

VIII-as faktort gátló ellenanyagok kialakulása (VIII-as faktor készítménnyel korábban még nem kezelt gyermekek esetében).

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Fejfájás és láz.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

VIII-as faktort gátló ellenanyagok kialakulása (VIII-as faktor készítménnyel korábban már legalább 150 napig kezelt betegek esetében), szédülés, influenza, ájulás, rendellenes szívverés, viszkető piros dudorok a bőrön, kellemetlen érzés a mellkasban, véraláfutás a beadás helyén, reakció a beadás helyén, viszketés, fokozott izzadás, szokatlan szájíz, hőhullámok, migrén, emlékezetzavar, hidegrázás, hasmenés, hányinger, hányás, légszomj, gégegyulladás, nyirokérnyulladás, bőrfehérség, szemgyulladás, kiütés, fokozott izzadás, a láb és a lábfej duzzanata, a vörösvértestek arányának csökkenése, a fehérvérsejtek egyik fajtája (monociták) számának növekedése, fájdalom a has felső és a mellkas alsó részében.

Műtéthez kapcsolódó mellékhatások

A katéter használatával kapcsolatos fertőzések, a vörösvértestszám csökkenése, a végtagok és ízületek duzzadása, elhúzódó vérzés a dréncső eltávolítása után, a VIII-as faktor szint csökkenése és műtét utáni bevérzés.

A centrális vénás kanülhöz kapcsolódó mellékhatások

A kanül használatával kapcsolatos fertőzés, szisztémás fertőzés és a kanül helyén lokálisan kialakuló vérrög.

Ismeretlen gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Potenciálisan életveszélyes reakciók (anafilaxia) vagy más allergiás reakciók (túlérzékenység), általános tünetek (fáradtság, energiahiany).

További mellékhatások gyermekeknél

Az ellenanyagok kialakulásán kívül (korábban még nem kezelt gyermekgyógyászati betegek esetében), valamint a kanüllel kapcsolatos szövődményekén kívül nem észleltek életkorra jellemző különbségeket a klinikai vizsgálatok során.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ADVATE-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A lejárati idő alatt a készítményt tartalmazó buboréksomagolás egyszeri alkalommal, legfeljebb 6 hónapon át szobahőmérsékleten (max. 25°C-on) tárolható. Ilyen esetben a gyógyszer lejárati ideje ennek a 6 hónapos időtartamnak a vége lesz, vagy a készítmény buboréksomagolására nyomtatott lejárati idő, attól függően, hogy melyik következik be korábban. Kérjük, jegyezze fel a szobahőmérsékleten való tárolás 6 hónapos időtartamának végét a gyógyszer dobozára. Szobahőmérsékleten való tárolás után a készítmény hűtőszekrényben nem tárolható.

A fénytől való védelem érdekében a buboréksomagolást tartsa a dobozában.

Egyszer használatos termék. A fel nem használt oldatot az előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

A készítményt a por feloldódását követően azonnal fel kell használni.

Feloldás után az oldatot nem szabad visszahűteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ADVATE

- A hatóanyag oktokog alfa (rekombináns DNS-technológiával előállított humán VIII-as véralvadási faktor). Minden egyes port tartalmazó injekciós üveg névlegesen 250, 500, 1000 vagy 1500 NE oktokog alfát tartalmaz.
- A többi összetevő: mannitol, nátrium-klorid, hisztidin, trehalóz, kalcium-klorid, trometamol, poliszorbát 80 és glutation (redukált).

Oldószeres injekciós üveg: 2 ml steril, injekcióhoz való víz

Milyen az ADVATE külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az ADVATE fehér vagy törtfehér színű, könnyen porladó anyag.

A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen és nem tartalmaz idegen részecskéket.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Bécs
Tel: +800 66838470
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Gyártók:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Polska

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A készítmény előkészítésére és alkalmazására vonatkozó útmutatások

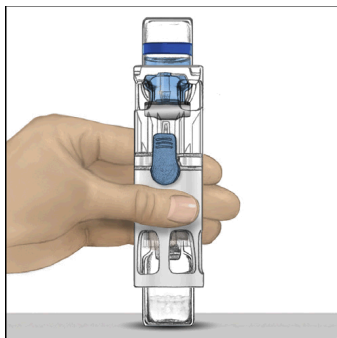
Az ADVATE-et nem szabad más gyógyszerekkel vagy oldószerekkel keverni.

Határozottan javasolt, hogy minden esetben, amikor ADVATE alkalmazására kerül sor, jegyezzék fel a nevet és a készítmény gyártási számát.

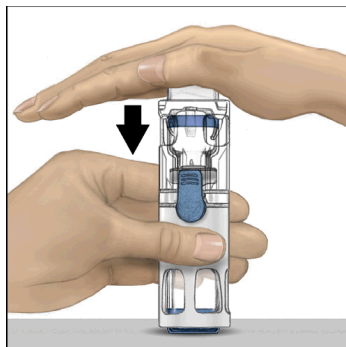
Útmutatás a készítmény feloldásához

- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert!
 - Ne használja fel, ha a fedél nem zárja légmentesen a buboréksomagolást.
 - Feloldás után az oldatot ne hűtse vissza!
1. Amennyiben a készítményt hűtőszekrényben tárolja, vegye ki a hűtőszekrényből a lezárt buboréksomagolást (amely tartalmazza a por és az oldószer injekciós üvegét, a feloldórendszerhez gyárilag csatlakoztatva), és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni (15–25 °C).
 2. Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.
 3. A fedél lehúzásával nyissa ki az ADVATE csomagolását. Vegye ki a BAXJECT III rendszert a buboréksomagolásból.
 4. Helyezze az ADVATE készítményt sima felületre oly módon, hogy az oldószert tartalmazó injekciós üveg legyen felül (1. ábra). Az oldószert tartalmazó injekciós üveg kék csíkkal van megjelölve. Ne vegye le a kék zárókupakot mindaddig, amíg egy későbbi lépésben erre utasítást nem kap.
 5. Az egyik kezével tartsa meg a BAXJECT III rendszerben lévő ADVATE készítményt, a másik kezével pedig határozottan nyomja le az oldószert tartalmazó injekciós üveget, amíg mindkét injekciós üveg teljesen betolódik a rendszerbe, és az oldószer lefolyik az ADVATE injekciós üvegébe (2. ábra). Ne döntse meg a rendszert, amíg az oldószer teljesen át nem folyt.
 6. Ellenőrizze, hogy az összes oldószer átfolyt-e. Finom mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a por feloldódik. Ellenőrizze, hogy az ADVATE por teljesen feloldódott, máskülönben a készülék szűrője nem engedi át az elkészített oldat teljes mennyiségét. A por gyorsan – általában egy percen belül – feloldódik. A feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, és nem tartalmaz idegen részecskéket.

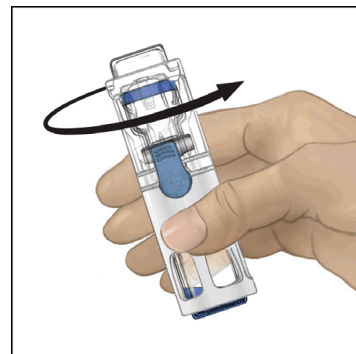
1. ábra



2. ábra



3. ábra



Útmutatás az injekció beadásához

A beadás során az aszepszis szabályait be kell tartani.

Az injekció beadásához Luer végű fecskendő szükséges.

Figyelmeztetés:

- Az injekciót csak abban az esetben szabad beadnia, ha erre az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megfelelőképpen felkészítette.
- Beadás előtt ellenőrizze, hogy az oldat nem tartalmaz-e szemcséket és nem változtatta-e meg a színét (az oldatnak átlátszónak, színtelennek és idegen részecskéktől mentesnek kell lennie).

Az ADVATE-et nem szabad felhasználni, ha az oldat zavaros vagy a por nem oldódott fel teljesen.

1. Vegye le a BAXJECT III rendszer kék zárókupakját. **Ne szívjon fel levegőt a fecskendőbe.** Csatlakoztassa a fecskendőt a BAXJECT III rendszerhez.
2. Fordítsa meg a készüléket (az oldószeres üveg kerüljön felülre). Lassan húzza vissza a dugattyút, így felszívja a a feloldott készítményt a fecskendőbe.
3. Távolítsa el a fecskendőt.
4. Illessze össze a fecskendőt és a szárnyas tűt. Az elkészített oldatot adja be a vénába. Az oldatot lassan, a beteg által meghatározott kényelmes infúziós sebességet (10 ml/perc) nem túllépve kell beadni. (Lásd a 4. pontot „Lehetséges mellékhatások”).
5. A fel nem használt oldatot az előírásoknak megfelelően semmisítse meg!

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Szükség szerinti kezelés

A következő vérzéses eseményekben a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott (a normális szint %-ában kifejezett) plazma aktivitási szint alá az illető időszakban (a normális szinthez viszonyítva százalékos formában vagy NE/dl-ben kifejezve). A következő táblázat útmutató a vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolásra vonatkozóan.

Az adagolás mennyiségét és gyakoriságát az egyes eseteknél tapasztalt klinikai hatás függvényében kell beállítani. Bizonyos körülmények között (pl. mérsékelt inhibitor-titer mellett) a képlet alapján kiszámítottaknál nagyobb adagok alkalmazása válhat szükségessé.

A vérzés mértéke / A sebészeti eljárás típusa	Szükséges VIII-as faktor szint (% vagy NE/dl)	Az adagolás gyakorisága (órákban) / A kezelés időtartama (napokban)
Vérzés		
Korai haemarthros, izom- vagy szájjüregi vérzés.	20–40	Az injekciót legalább egy napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg (a fájdalom alapján ítélve) a vérzés eláll vagy a beteg meggyógyul.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma.	30–60	Az injekciót 3-4 vagy több napig 12-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 8-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a fájdalom és az akut betegség megszűnik.
Életveszélyes vérzések.	60–100	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-12 óránként) meg kell ismételni, amíg a veszély elmúlik.

Műtéti beavatkozások		
<i>Kisebb beavatkozások</i> (beleértve a foghúzásokat is)	30–60	24 óránként (6 év alatti betegek esetében 12-24 óránként) (legalább egy napig), amíg a beteg meggyógyul.
<i>Jelentősebb beavatkozások</i>	80–100 (pre- és posztoperatív)	Az injekciót 8-24 óránként (6 év alatti betegek esetében 6-24 óránként) meg kell ismételni, amíg a seb kellőképpen begyógyul; ezután legalább 7 napig kell folytatni a terápiát annak érdekében, hogy a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-os (NE/dl) szinten tartsák.