# ALLEGATO I RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 250 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. ADVATE 500 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 1 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 1 500 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 2 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 3 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

## ADVATE 250 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ciascun flaconcino contiene nominalmente 250 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene approssimativamente 50 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa, dopo ricostituzione con 5 mL di solvente.

## ADVATE 500 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene circa 100 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa dopo ricostituzione con 5 mL di solvente.

## ADVATE 1 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1 000 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene circa 200 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa dopo ricostituzione con 5 mL di solvente.

## ADVATE 1 500 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1 500 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene circa 300 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa dopo ricostituzione con 5 mL di solvente.

## ADVATE 2 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2 000 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene circa 400 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa dopo ricostituzione con 5 mL di solvente.

#### ADVATE 3 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 3 000 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene circa 600 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa dopo ricostituzione con 5 mL di solvente.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di ADVATE è di circa 4 520 - 11 300 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano [rDNA]) è una proteina purificata composta da 2 332 aminoacidi. È ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO). Preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

### Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,45 mmol di sodio (10 mg) e 0,5 mg di polisorbato 80 per flaconcino.

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere friabile di colore da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di corpi estranei e ha un pH da 6,7 a 7,3.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

## 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ADVATE è indicato in tutte le fasce di età.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia e con un supporto di rianimazione immediatamente disponibile in caso di anafilassi.

## Monitoraggio del trattamento

Nel corso del trattamento, si raccomanda una determinazione appropriata dei livelli di fattore VIII come riferimento per la definizione della dose da somministrare e della frequenza delle infusioni ripetute. La risposta dei singoli pazienti al fattore VIII può variare, con conseguenti emivite e recuperi differenti. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o in sovrappeso. Nel caso specifico di interventi chirurgici importanti, è indispensabile un attento monitoraggio della terapia sostitutiva mediante analisi della coagulazione (attività del fattore VIII nel plasma).

#### Posologia

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

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite all'attuale standard WHO per i concentrati di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia preferibilmente in unità internazionali (riferite a uno standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale.

#### Trattamento

La stima della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

Unità (UI) richieste = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (%) x 0,5

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nel singolo caso. In determinate circostanze (ad esempio presenza di un inibitore a basso titolo), possono essere necessarie dosi maggiori di quelle calcolate utilizzando la formula.

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica determinati (in % o in UI/dL) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente. La seguente tabella (Tabella 1) può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Tabella 1. Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia

Gravità dell'emorragia/	Livello di Fattore VIII	Frequenza delle somministrazioni
tipo di intervento	richiesto (% o UI/dL)	(h)/durata della terapia (gg)
chirurgico		
Emorragie Emartro in fase precoce, emorragie intramuscolari o del cavo orale.	20-40	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per almeno 1 giorno, fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Emartri più estesi, emorragie intramuscolari o ematomi.	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per 3-4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita.	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-12 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino alla risoluzione dell'evento.
Interventi chirurgici Minori Incluse le estrazioni dentarie.  Maggiori	30-60 80-100 (pre- e post-intervento)	Ogni 24 ore (12-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni), per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.  Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione; successivamente
		continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del fattore VIII a valori compresi tra il 30-60% (UI/dL).

#### Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A grave, le dosi usuali sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni.

In alcuni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli di dosaggio più brevi o dosi più elevate.

## Popolazione pediatrica

Per il trattamento, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20 - 50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3 – 4 volte alla settimana.

#### Modo di somministrazione

Per uso endovenoso. In caso di somministrazione da parte di personale non sanitario è necessario un training appropriato.

È necessario determinare la velocità di somministrazione, in modo da non creare disagio al paziente, fino ad un massimo di 10 mL/min.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

#### 4.3 Controindicazioni

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

Reazione allergica nota alle proteine di topo o criceto.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, tra cui l'anafilassi, con ADVATE. Il prodotto contiene tracce di proteine murine e di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati circa i primi segni delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

## <u>Inibitori</u>

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII; tale rischio è maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione, ma persiste per tutta la vita, sebbene sia raro.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: un basso titolo inciderà meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

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

#### Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare esistenti, la terapia sostitutiva con il fattore VIII potrebbe incrementare il rischio cardiovascolare.

#### Complicazioni correlate a catetere

Se è necessario un dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

#### Considerazioni correlate all'eccipiente

Sodio

Questo medicinale contiene 10 mg di sodio per flaconcino, equivalente allo 0,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del prodotto medicinale, si raccomanda vivamente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto a ogni somministrazione di ADVATE a un paziente.

#### Popolazione pediatrica

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

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni dei prodotti a base di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) con altri medicinali.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. A causa dei rari casi di emofilia A fra le donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

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

ADVATE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con ADVATE sono stati inclusi 418 soggetti con almeno una esposizione ad ADVATE, per una segnalazione totale di 93 reazioni avverse da farmaco (ADR). Le ADR riportate

con la maggiore frequenza sono state sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso il fattore VIII (inibitori), cefalea e febbre.

Sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, sibilo), che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (incluso shock).

Si può osservare lo sviluppo di anticorpi verso le proteine murine e/o di criceto con reazioni di ipersensibilità correlate.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso ADVATE (vedere paragrafo 5.1). L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

#### Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 riporta la frequenza delle reazioni avverse in sperimentazioni cliniche e da segnalazioni spontanee, seguendo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (classificazione per sistemi e organi e livello di termine preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,<1/10), non comune ( $\geq 1/100$ ,<1/100), raro ( $\geq 1/1000$ ,<1/100) e molto raro (<1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse in sperimentazioni cliniche e da segnalazioni spontanee

Classificazione per sistemi	Reazioni avverse	Frequenzaa
e organi secondo MedDRA		
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Non comune
	Laringite	Non comune
Patologie del sistema	Inibizione del fattore VIII	Non comune
emolinfopoietico		(PTP) <sup>b</sup>
		Molto
		comune
		(PUP) <sup>b</sup>
	Linfangite	Non comune
Disturbi del sistema	Reazione anafilattica*	Non nota
immunitario	Ipersensibilità <sup>c*</sup>	Non nota
Patologie del sistema	Cefalea	Comune
nervoso	Capogiro	Non comune
	Compromissione della memoria	Non comune
	Sincope	Non comune
	Tremore	Non comune
	Emicrania	Non comune
	Disgeusia	Non comune
Patologie dell'occhio	Infiammazione oculare	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
	Vampata di calore	Non comune
	Pallore	Non comune

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse in sperimentazioni cliniche e da segnalazioni

spontanee

Classificazione per sistemi	Reazioni avverse	Frequenzaa
e organi secondo MedDRA		_
Patologie respiratorie,	Dispnea	Non comune
toraciche e mediastiniche		
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale superiore	Non comune
	Nausea	Non comune
	Vomito	Non comune
Patologie della cute e del	Prurito	Non comune
tessuto sottocutaneo	Esantema	Non comune
	Iperidrosi	Non comune
	Orticaria	Non comune
Patologie sistemiche	Piressia	Comune
e condizioni relative alla	Edema periferico	Non comune
sede di somministrazione	Dolore toracico	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Brividi	Non comune
	Sensazione di anormalità	Non comune
	Ematoma in sede di puntura vasale	Non comune
	Stanchezza*	Non nota
	Reazione in sede di iniezione*	Non nota
	Malessere*	Non nota
Esami diagnostici	Conta dei monociti aumentata	Non comune
	Abbassamento livello fattore VIII della	Non comune
	coagulazione <sup>d</sup>	
	Ematocrito diminuito	Non comune
	Analisi di laboratorio anormale	Non comune
Traumatismo,	Complicanza post-procedurale	Non comune
avvelenamento	Emorragia post-procedurale	Non comune
e complicazioni da	Reazione in sede procedurale	Non comune
procedura		

- a) Calcolati sulla base del numero totale di pazienti trattati con ADVATE (418) in sperimentazioni cliniche, ad eccezione delle reazioni avverse identificate nella sorveglianza post-marketing contrassegnate con \*.
- b) La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che includevano pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.
- c) Le ADR sono spiegate nella sezione seguente.
- d) L'imprevista diminuzione dei livelli del fattore VIII della coagulazione si è verificata in un paziente durante l'infusione continua di ADVATE a seguito di un intervento chirurgico (10-14 giorni dopo l'intervento). L'emostasi è stata mantenuta sempre durante questo periodo e sia i livelli plasmatici di fattore VIII che le percentuali della clearance sono ritornati a livelli adeguati entro il 15 °giorno post-operatorio. I test per l'inibitore del fattore VIII eseguiti dopo il completamento dell'infusione continua e al termine dello studio hanno dato risultati negativi.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

ADR specifiche per i residui del processo di produzione

Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della proteina cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO), 3 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa nei titoli, 4 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi ma senza sintomi clinici. Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della IgG murina, 10 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa, 2 hanno evidenziato picchi costanti o picchi

transitori e un paziente ha evidenziato entrambi. Quattro di questi pazienti hanno riportato casi isolati di orticaria, prurito, esantema e conta degli eosinofili leggermente elevata fra le esposizioni ripetute al prodotto di studio.

#### *Ipersensibilità*

Le reazioni di tipo allergico includono l'anafilassi e si sono manifestate con capogiro, parestesia, esantema, arrossamento, edema del viso, orticaria e prurito.

#### Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano gli stessi degli adulti. A parte lo sviluppo di inibitori in pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e le complicazioni correlate a catetere, negli studi clinici non si sono osservate differenze nelle ADR specifiche per l'età.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue. Codice ATC: B02BD02.

#### Meccanismo d'azione

ADVATE contiene il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa), una glicoproteina biologicamente equivalente alla glicoproteina del fattore VIII presente nel plasma umano. Octocog alfa è una glicoproteina composta da 2 332 amminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kD.

Il complesso fattore VIII/Fattore di von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. A seguito di infusione in un paziente emofiliaco, il fattore VIII si lega al fattore von Willebrand endogeno nella circolazione ematica del paziente. Il fattore VIII attivato agisce da co-fattore per il Fattore IX attivato, accelerando la conversione del Fattore X in Fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria legata al sesso caratterizzata da un disordine della coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli dell'attività del fattore VIII:C che causa emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. I livelli di fattore VIII plasmatico vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così la correzione temporanea della carenza di fattore e della diatesi emorragica.

Si segnala che il tasso di sanguinamento annualizzato (*annualized bleeding rate*, ABR) non è comparabile tra concentrazioni di fattori diverse e studi clinici diversi.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati raccolti i dati sull'induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti con inibitori. Sono stati documentati i trattamenti di ITI in 11 PUP all'interno di un sottostudio dello studio PUP 060103. Per 30 soggetti pediatrici sottoposti a ITI (nello studio 060703) è stato condotto un esame retrospettivo delle cartelle. Un registro prospettico non interventistico (PASS-INT-004) ha documentato l'ITI in 44 soggetti pediatrici e adulti, 36 dei quali hanno completato la terapia ITI. I dati dimostrano che è possibile ottenere la tolleranza immunologica.

Nello studio 060201 sono stati confrontati due schemi di trattamento profilattico a lungo termine su 53 pazienti trattati in precedenza (PTP): un regime di dosaggio personalizzato guidato da farmacocinetica (entro un intervallo di 20-80 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di  $72 \pm 6$  ore, n=23) e un regime di dosaggio profilattico standard (20-40 UI/kg ogni  $48 \pm 6$  ore, n=30). Il regime di dosaggio guidato da farmacocinetica (secondo una formula precisa) è stato mirato a mantenere i livelli del fattore VIII  $\geq 1\%$  nell'intervallo tra i dosaggi di 72 ore. I dati di questo studio dimostrano che i due regimi di dosaggio profilattico sono comparabili in termini di riduzione della frequenza di episodi emorragici.

## Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADVATE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) in "Induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) che hanno sviluppato inibitori al fattore VIII" e "Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ADVATE sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati con emofilia A grave o moderatamente grave (fattore VIII basale  $\leq$  2%). L'analisi dei campioni di plasma è stata condotta in un laboratorio centralizzato per mezzo di un test di coagulazione one stage.

Un totale di 195 pazienti affetti da emofilia grave A (fattore VIII basale <1%) hanno fornito parametri farmacocinetici (PK) che erano inclusi nel set di analisi PK per protocollo. Per riassumere i parametri PK sono state usate le categorie di queste analisi per lattanti (da 1 mese a <2 anni), bambini (da 2 anni a <5 anni), bambini più grandi (da 5 anni a <12 anni), adolescenti (da 12 anni a <18 anni) e adulti (a partire da 18 anni), dove l'età è stata definita come età al momento dell'infusione per l'analisi PK.

Tabella 3. Riassunto dei parametri farmacocinetici di ADVATE per gruppo di età in pazienti con emofilia A grave (fattore VIII basale < 1%)

Parametro (media ± deviazione standard)	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totale (UI*h/dL)	1 362,1 ± 311,8	$1\ 180,0 \pm 432,7$	$1\ 506,6 \pm 530,0$	1 317,1 ± 438,6	$1\ 538,5\pm 519,1$
Recupero incrementale aggiustato a Cmax (UI/dL per UI/kg) <sup>a</sup>	$2,2 \pm 0,6$	1,8 ± 0,4	$2,0 \pm 0,5$	2,1 ± 0,6	$2,2 \pm 0,6$
Emivita (h)	$9,0 \pm 1,5$	$9,6 \pm 1,7$	$11,8 \pm 3,8$	$12,1 \pm 3,2$	$12,9 \pm 4,3$

Tabella 3. Riassunto dei parametri farmacocinetici di ADVATE per gruppo di età in pazienti

con emofilia A grave (fattore VIII basale < 1%)

Parametro (media ± deviazione	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
standard)					
Concentrazione	$110,5 \pm 30,2$	$90,8 \pm 19,1$	$100,5 \pm 25,6$	$107,6 \pm 27,6$	$111,3 \pm 27,1$
plasmatica					
massima post					
infusione					
(UI/dL)					
Tempo medio di	$11,0 \pm 2,8$	$12,0 \pm 2,7$	$15,1 \pm 4,7$	$15,0 \pm 5,0$	$16,2 \pm 6,1$
permanenza (h)					
Volume di	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,2$	$0.6 \pm 0.2$	$0,5 \pm 0,2$
distribuzione					
allo stato					
stazionario					
(dL/kg)					
Clearance	$3,9 \pm 0,9$	$4.8 \pm 1.5$	$3,8 \pm 1,5$	$4,1 \pm 1,0$	$3,6 \pm 1,2$
(mL/kg*h)					

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Calcolato come (Cmax – fattore VIII basale) diviso per la dose in UI/kg, dove Cmax è la misurazione massima del fattore VIII post infusione.

## Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia emostatica di ADVATE nella popolazione pediatrica sono simili a quelle negli adulti. Il recupero aggiustato e l'emivita (t½) sono risultati inferiori di circa il 20% nei bambini piccoli (età inferiore a 6 anni) rispetto agli adulti, il che può essere dovuto in parte al volume plasmatico per kg di peso corporeo notoriamente maggiore in pazienti più giovani.

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica con ADVATE su pazienti precedentemente non trattati.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicologia acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità locale e genotossicità.

#### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Polvere

Mannitolo (E421)

Sodio cloruro

Istidina

Trealosio

Calcio cloruro (E509)

Trometamolo

Polisorbato 80 (E433)

Glutatione (ridotto).

## <u>Solvente</u>

Acqua per preparazioni iniettabili.

#### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### 6.3 Periodo di validità

#### Flaconcino non aperto

2 anni.

Durante il periodo di validità, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. Registrare il termine del periodo di 6 mesi di conservazione a temperatura ambiente sulla confezione del prodotto. Trascorso tale periodo il prodotto dovrà essere utilizzato o smaltito. Il prodotto non può più essere conservato in frigorifero nuovamente.

#### Dopo la ricostituzione

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione.

Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 3 ore a 25 °C.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

ADVATE con dispositivo BAXJECT II: tenere il flaconcino del prodotto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

ADVATE nel sistema BAXJECT III: tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono entrambi in vetro di tipo I chiusi con tappi di gomma di clorobutile o bromobutile. Il prodotto è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADVATE con dispositivo BAXJECT II: ogni confezione contiene un flaconcino di polvere liofilizzata, un flaconcino contenente 5 mL di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).
- ADVATE nel sistema BAXJECT III: ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto all'uso in un blister sigillato (il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 5 mL di solvente sono preassemblati con il sistema per la ricostituzione).

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

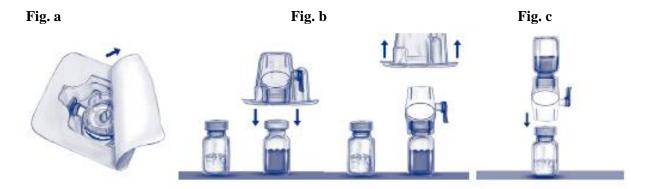
ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione del prodotto. Prima della somministrazione, il medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore. La soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei. Non utilizzare soluzioni che siano opache o contengano depositi.

- Per la somministrazione utilizzare la siringa luer-lock.
- Utilizzare entro tre ore dalla ricostituzione.

- Non conservare in frigorifero il preparato dopo la ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## Ricostituzione con il dispositivo BAXJECT II

- Per la ricostituzione utilizzare solo acqua per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella confezione.
- Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento.
- Adottare condizioni di asepsi.
- 1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero portare sia ADVATE polvere liofilizzata e sia il flaconcino solvente fuori dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente (tra 15-25°C).
- 2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone ed acqua calda
- 3. Togliere i tappi dai flaconi della polvere liofilizzata e del solvente.
- 4. Pulire i tappi con i batuffoli di cotone imbevuto di alcol. Porre i flaconi su una superficie piatta pulita.
- 5. Aprire la confezione di BAXJECT II togliendo la parte superiore evitando di toccare l'interno (Fig. a). Non rimuovere il dispositivo dalla confezione. Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento.
- 6. Capovolgere la scatola, inserire il puntale in plastica trasparente attraverso il tappo del solvente. Afferrare il bordo della scatola e sfilarla liberando il dispositivo BAXJECT II (Fig. b). Non rimuovere il tappo blu dal dispositivo BAXJECT II.
- 7. Per la ricostituzione utilizzare solo l'acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella confezione. Tenendo il BAXJECT II collegato al flaconcino del solvente, capovolgere il sistema in modo che il flaconcino del solvente si venga a trovare sopra il dispositivo. Inserire il puntale in plastica bianco attraverso il tappo del flaconcino di polvere di ADVATE. Il solvente verrà aspirato all'interno del flaconcino di polvere di ADVATE (Fig. c.).
- 8. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di corpi estranei.



## Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

- Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.
- 1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero portare il blister sigillato (contenente i flaconcini di polvere e solvente preassemblati con il sistema per la ricostituzione) fuori dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente (tra 15 °C-25 °C).

- 2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone e acqua calda.
- 3. Aprire la confezione di ADVATE togliendo la parte superiore. Rimuovere il sistema BAXJECT III dal blister.
- 4. Porre ADVATE su una superficie piatta con sopra il flaconcino del solvente (Fig. 1). Sul flaconcino del solvente è presente una striscia blu. Non rimuovere il tappo blu fino all'istruzione in tal senso in un passaggio successivo.
- 5. Tenendo ADVATE nel sistema BAXJECT III con una mano, premere con decisione il flaconcino del solvente con l'altra mano fino a quando il sistema non sia completamente rientrato e il solvente scorra nel flaconcino di ADVATE (Fig. 2). Non capovolgere il sistema fino al termine del trasferimento.
- 6. Verificare che il trasferimento del solvente sia stato completato (Fig. 3). Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto di discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Fig. 1



Fig. 2

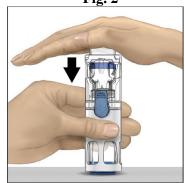
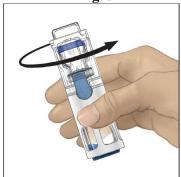


Fig. 3



## **Somministrazione**

Adottare condizioni di asepsi.

Ogni qualvolta la soluzione ed il contenitore lo permettano, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati per la presenza di materiali non disciolti. ADVATE deve apparire incolore e limpido.

- 1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II/BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa**. Collegare la siringa a BAXJECT II/BAXJECT III.
- 2. Capovolgere il sistema (il flaconcino con la soluzione ricostituita deve essere sopra). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.
- 3. Scollegare la siringa.
- 4. Collegare l'ago a farfalla alla siringa. Iniettare per via endovenosa. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente, senza superare i 10 mL per minuto. Prima e durante la somministrazione di ADVATE, controllare le pulsazioni del paziente: in caso di un loro aumento significativo, la diminuzione della velocità di somministrazione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno, di solito, cessare rapidamente la sintomatologia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

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

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

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/001

EU/1/03/271/002

EU/1/03/271/003

EU/1/03/271/004

EU/1/03/271/005

EU/1/03/271/006

EU/1/03/271/011

EU/1/03/271/012

EU/1/03/271/013

EU/1/03/271/014

EU/1/03/271/015

EU/1/03/271/016

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

Data della prima autorizzazione: 2 marzo 2004 Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <a href="https://www.ema.europa.eu">https://www.ema.europa.eu</a>.

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 250 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 500 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 1 000 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 1 500 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

## ADVATE 250 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ciascun flaconcino contiene nominalmente 250 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene approssimativamente 125 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa, dopo ricostituzione con 2 mL di solvente.

#### ADVATE 500 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene circa 250 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa dopo ricostituzione con 2 mL di solvente.

## ADVATE 1 000 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1 000 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene circa 500 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa dopo ricostituzione con 2 mL di solvente.

#### ADVATE 1 500 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1 500 UI fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa. ADVATE contiene circa 750 UI per mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), octocog alfa dopo ricostituzione con 2 mL di solvente.

Il titolo (UI) viene determinato per mezzo del test cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di ADVATE è di circa 4 520 - 11 300 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano [rDNA]) è una proteina purificata composta da 2 332 aminoacidi. È ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO). Preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina (esogena) umana o animale sia durante il processo della coltura cellulare, sia durante il processo di purificazione, sia nella formulazione finale.

#### Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,45 mmol di sodio (10 mg) e 0,5 mg di polisorbato 80 per flaconcino.

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere friabile di colore da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di corpi estranei e ha un pH da 6,7 a 7,3.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). ADVATE è indicato in tutte le fasce di età.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia e con un supporto di rianimazione immediatamente disponibile in caso di anafilassi.

### Monitoraggio del trattamento

Nel corso del trattamento, si raccomanda una determinazione appropriata dei livelli di fattore VIII come riferimento per la definizione della dose da somministrare e della frequenza delle infusioni ripetute. La risposta dei singoli pazienti al fattore VIII può variare, con conseguenti emivite e recuperi differenti. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o in sovrappeso. Nel caso specifico di interventi chirurgici importanti, è indispensabile un attento monitoraggio della terapia sostitutiva mediante analisi della coagulazione (attività del fattore VIII nel plasma).

## **Posologia**

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

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite all'attuale standard WHO per i concentrati di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia preferibilmente in unità internazionali (riferite a uno standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale.

#### Trattamento

La stima della dose richiesta di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica di fattore VIII di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata per mezzo della seguente formula:

Unità (UI) richieste = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (%) x 0,5

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nel singolo caso. In determinate circostanze (ad esempio presenza di un inibitore a basso titolo), possono essere necessarie dosi maggiori di quelle calcolate utilizzando la formula.

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica determinati (in % o in UI/dL) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente. La seguente tabella (Tabella 1) può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia:

Tabella 1. Guida per il dosaggio in episodi emorragici e in chirurgia

Gravità dell'emorragia/	Livello di	Frequenza delle somministrazioni
tipo di intervento	Fattore VIII richiesto	(h)/durata della terapia (gg)
chirurgico	(%) o (UI/dL)	
Emorragie		
Emartro in fase precoce, emorragie intramuscolari o del cavo orale.	20-40	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per almeno 1 giorno, fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Emartri più estesi, emorragie intramuscolari o ematomi.	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per 3–4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita.	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-12 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino alla risoluzione dell'evento.
Interventi chirurgici Minori Incluse le estrazioni dentarie.	30-60	Ogni 24 ore (12-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni), per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Maggiori	80-100 (pre- e post-intervento)	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del fattore VIII a valori compresi tra il 30-60% (UI/dL).

#### Profilassi

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

#### Popolazione pediatrica

Per il trattamento, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20-50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana.

#### Modo di somministrazione

Per uso endovenoso. In caso di somministrazione da parte di personale non sanitario è necessario un training appropriato.

È necessario determinare la velocità di somministrazione, in modo da non creare disagio al paziente, fino ad un massimo di 10 mL/min.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6

#### 4.3 Controindicazioni

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

Reazione allergica nota alle proteine di topo o criceto.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

## Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo allergico, tra cui l'anafilassi, con l'ADVATE. Il prodotto contiene tracce di proteine murine e di criceto. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente il trattamento e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati circa i primi segni delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere instaurato il trattamento medico standard dello shock.

A causa della diminuzione del volume di iniezione di ADVATE ricostituito con 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, se si verificano reazioni di ipersensibilità, c'è meno tempo per intervenire interrompendo l'iniezione. Pertanto, si consiglia di porre particolare attenzione durante l'iniezione di ADVATE ricostituito con 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, soprattutto nei pazienti pediatrici.

#### Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII; tale rischio è maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione, ma persiste per tutta la vita, sebbene sia raro.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: un basso titolo inciderà meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

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

#### Somministrazione errata di ADVATE

Nel caso di ADVATE ricostituito in 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, la somministrazione errata (endoarteriosa e paravenosa) può portare a lievi reazioni a breve termine a livello della sede di iniezione, come contusione ed eritema.

### Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare esistenti, la terapia sostitutiva con il fattore VIII potrebbe incrementare il rischio cardiovascolare.

## Complicazioni correlate a catetere

Se è necessario un dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

## Considerazioni correlate all'eccipiente

Sodio

Questo medicinale contiene 10 mg di sodio per flaconcino, equivalente allo 0,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del prodotto medicinale, si raccomanda vivamente di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto a ogni somministrazione di ADVATE a un paziente.

#### Popolazione pediatrica

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

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni dei prodotti a base di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) con altri medicinali.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. A causa dei rari casi di emofilia A fra le donne, non sono disponibili dati riguardanti l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto durante la gravidanza e l'allattamento, il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

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

ADVATE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

## Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con ADVATE sono stati inclusi 418 soggetti con almeno una esposizione ad ADVATE, per una segnalazione totale di 93 reazioni avverse da farmaco (ADR). Le ADR riportate con la maggiore frequenza sono state sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso il fattore VIII (inibitori), cefalea e febbre.

Sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, sibilo), che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (incluso shock).

Si può osservare lo sviluppo di anticorpi verso le proteine murine e/o di criceto con reazioni di ipersensibilità correlate.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso ADVATE (vedere paragrafo 5.1). L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

#### Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 riporta la frequenza delle reazioni avverse in sperimentazioni cliniche e da segnalazioni spontanee, seguendo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (classificazione per sistemi e organi e livello di termine preferito).

La frequenza è stata valutata sulla base dei seguenti criteri: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,<1/10), non comune ( $\geq 1/100$ ,<1/100), raro ( $\geq 1/1000$ ,<1/100) e molto raro (<1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse in sperimentazioi cliniche e da segnalazioni spontanee

Classificazione per sistemi	Reazioni avverse	Frequenza <sup>a</sup>
e organi secondo		
MedDRA		
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Non comune
	Laringite	Non comune
Patologie del sistema	Inibizione del fattore VIII	Non comune
emolinfopoietico		(PTP) <sup>b</sup>
		Molto
		comune
		(PUP) <sup>b</sup>
	Linfangite	Non comune
Disturbi del sistema	Reazione anafilattica*	Non nota
immunitario	Ipersensibilità <sup>c*</sup>	Non nota
Patologie del sistema	Cefalea	Comune
nervoso	Capogiro	Non comune
	Compromissione della memoria	Non comune
	Sincope	Non comune
	Tremore	Non comune
	Emicrania	Non comune
	Disgeusia	Non comune
Patologie dell'occhio	Infiammazione oculare	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
	Vampata di calore	Non comune
	Pallore	Non comune

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse in sperimentazioi cliniche e da segnalazioni

spontanee

Classificazione per sistemi	Reazioni avverse	Frequenzaa
e organi secondo		1
MedDRA		
Patologie respiratorie,	Dispnea	Non comune
toraciche e mediastiniche		
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Non comune
	Dolore addominale superiore	Non comune
	Nausea	Non comune
	Vomito	Non comune
Patologie della cute e del	Prurito	Non comune
tessuto sottocutaneo	Esantema	Non comune
	Iperidrosi	Non comune
	Orticaria	Non comune
Patologie sistemiche	Piressia	Comune
e condizioni relative alla	Edema periferico	Non comune
sede di somministrazione	Dolore toracico	Non comune
	Fastidio al torace	Non comune
	Brividi	Non comune
	Sensazione di anormalità	Non comune
	Ematoma in sede di puntura vasale	Non comune
	Stanchezza*	Non nota
	Reazione in sede di iniezione*	Non nota
	Malessere*	Non nota
Esami diagnostici	Conta dei monociti aumentata	Non comune
	Abbassamento livello fattore VIII della	Non comune
	coagulazione <sup>d</sup>	
	Ematocrito diminuito	Non comune
	Analisi di laboratorio anormale	Non comune
Traumatismo,	Complicanza post-procedurale	Non comune
avvelenamento	Emorragia post-procedurale	Non comune
e complicazioni da	Reazione in sede procedurale	Non comune
procedura		

- a) Calcolati sulla base del numero totale di pazienti trattati con ADVATE (418) in sperimentazioni cliniche, ad eccezione delle reazioni avverse identificate nella sorveglianza post-marketing contrassegnate con \*.
- b) La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.
- c) Le ADR sono spiegate nella sezione seguente.
- d) L'imprevista diminuzione dei livelli del fattore VIII della coagulazione si è verificata in un paziente durante l'infusione continua di ADVATE a seguito di un intervento chirurgico (10-14 giorni dopo l'intervento). L'emostasi è stata mantenuta sempre durante questo periodo e sia i livelli plasmatici di fattore VIII che le percentuali della clearance sono ritornati a livelli adeguati entro il 15 °giorno post-operatorio. I test per l'inibitore del fattore VIII eseguiti dopo il completamento dell'infusione continua e al termine dello studio hanno dato risultati negativi.

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

ADR specifiche per i residui del processo di produzione

Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della proteina cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO), 3 hanno evidenziato una tendenza verso l'alto statisticamente significativa nei titoli, 4 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi ma senza sintomi clinici. Dei 229 pazienti trattati, testati per anticorpi della IgG murina, 10 hanno evidenziato una

tendenza verso l'alto statisticamente significativa, 2 hanno evidenziato picchi costanti o picchi transitori e un paziente ha evidenziato entrambi. Quattro di questi pazienti hanno riportato casi isolati di orticaria, prurito, esantema e conta degli eosinofili leggermente elevata fra le esposizioni ripetute al prodotto di studio.

### *Ipersensibilità*

Le reazioni di tipo allergico includono l'anafilassi e si sono manifestate con capogiro, parestesia, esantema, arrossamento, edema del viso, orticaria e prurito.

#### Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano gli stessi degli adulti.

A parte lo sviluppo di inibitori in pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e le complicazioni correlate a catetere, negli studi clinici non si sono osservate differenze nelle ADR specifiche per l'età.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

#### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue. Codice ATC: B02BD02.

## Meccanismo d'azione

ADVATE contiene il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa), una glicoproteina biologicamente equivalente alla glicoproteina del fattore VIII presente nel plasma umano. Octocog alfa è una glicoproteina composta da 2 332 amminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kD.

Il complesso fattore VIII/Fattore di von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. A seguito di infusione in un paziente emofiliaco, il fattore VIII si lega al fattore von Willebrand endogeno nella circolazione ematica del paziente. Il fattore VIII attivato agisce da co-fattore per il Fattore IX attivato, accelerando la conversione del Fattore X in Fattore X attivato. Il Fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria legata al sesso caratterizzata da un disordine della coagulazione del sangue dovuto a riduzione dei livelli dell'attività del fattore VIII:C che causa emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. I livelli di fattore VIII plasmatico vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così la correzione temporanea della carenza di fattore e della diatesi emorragica.

Si segnala che il tasso di sanguinamento annualizzato (*annualized bleeding rate*, ABR) non è comparabile tra concentrazioni di fattori diverse e studi clinici diversi.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati raccolti i dati sull'induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti con inibitori. Sono stati documentati i trattamenti di ITI in 11 PUP all'interno di un sottostudio dello studio PUP 060103. Per 30 soggetti pediatrici sottoposti a ITI (nello studio 060703) è stato condotto un esame retrospettivo delle cartelle. Un registro prospettico non interventistico (PASS-INT-004) ha documentato l'ITI in 44 soggetti pediatrici e adulti, 36 dei quali hanno completato la terapia ITI. I dati dimostrano che è possibile ottenere la tolleranza immunologica.

Nello studio 060201 sono stati confrontati due schemi di trattamento profilattico a lungo termine su 53 pazienti trattati in precedenza (PTP): un regime di dosaggio personalizzato guidato da farmacocinetica (entro un intervallo di 20-80 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di  $72 \pm 6$  ore, n=23) e un regime di dosaggio profilattico standard (20-40 UI/kg ogni  $48 \pm 6$  ore, n=30). Il regime di dosaggio guidato da farmacocinetica (secondo una formula precisa) è stato mirato a mantenere i livelli del fattore VIII  $\geq$  1% nell'intervallo tra i dosaggi di 72 ore. I dati di questo studio dimostrano che i due regimi di dosaggio profilattico sono comparabili in termini di riduzione della frequenza di episodi emorragici.

## Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADVATE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) in "Induzione della tolleranza immunologica (*Immune Tolerance Induction*, ITI) in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) che hanno sviluppato inibitori al fattore VIII" e "Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII)" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tutti gli studi farmacocinetici con ADVATE sono stati condotti in pazienti precedentemente trattati con emofilia A grave o moderatamente grave (fattore VIII basale  $\leq$  2%). L'analisi dei campioni di plasma è stata condotta in un laboratorio centralizzato per mezzo di un test di coagulazione one stage.

Un totale di 195 pazienti affetti da emofilia grave A (fattore VIII basale <1%) hanno fornito parametri farmacocinetici (PK) che erano inclusi nel set di analisi PK per protocollo. Per riassumere i parametri PK sono state usate le categorie di queste analisi per lattanti (da 1 mese a < 2 anni), bambini (da 2 anni a < 5 anni), bambini più grandi (da 5 anni a < 12 anni), adolescenti (da 12 anni a < 18 anni) e adulti (a partire da 18 anni), dove l'età è stata definita come età al momento dell'infusione per l'analisi PK.

Tabella 3. Riassunto dei parametri farmacocinetici di ADVATE per gruppo di età in pazienti con emofilia A grave (fattore VIII basale < 1%)

Parametro (media ± deviazione standard)	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totale (UI*h/dL)	1 362,1 ± 311,8	$1\ 180,0 \pm 432,7$	$1\ 506,6\pm530,0$	1 317,1 ± 438,6	$1538,5 \pm 519,1$
Recupero incrementale aggiustato a Cmax (UI/dL per UI/kg) <sup>a</sup>	$2,2 \pm 0,6$	$1.8 \pm 0.4$	$2,0 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,6$
Emivita (h)	$9,0 \pm 1,5$	$9,6 \pm 1,7$	$11,8 \pm 3,8$	$12,1 \pm 3,2$	$12,9 \pm 4,3$

Tabella 3. Riassunto dei parametri farmacocinetici di ADVATE per gruppo di età in pazienti

con emofilia A grave (fattore VIII basale < 1%)

Parametro (media ± deviazione standard)	Lattanti (n=5)	Bambini (n=30)	Bambini più grandi (n=18)	Adolescenti (n=33)	Adulti (n=109)
Concentrazione plasmatica massima post-infusione (UI/dL)	$110,5 \pm 30,2$	$90.8 \pm 19.1$	$100,5 \pm 25,6$	$107,6 \pm 27,6$	111,3 ± 27,1
Tempo medio di permanenza (h)	$11,0 \pm 2,8$	$12,0 \pm 2,7$	$15,1 \pm 4,7$	$15,0 \pm 5,0$	$16,2 \pm 6,1$
Volume di distribuzione allo stato stazionario (dL/kg)	$0,4 \pm 0,1$	$0.5 \pm 0.1$	$0.5 \pm 0.2$	$0.6 \pm 0.2$	$0,5 \pm 0,2$
Clearance (mL/kg*h)	$3,9 \pm 0,9$	$4.8 \pm 1.5$	$3,8 \pm 1,5$	$4,1 \pm 1,0$	$3,6 \pm 1,2$

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Calcolato come (Cmax – fattore VIII basale) diviso per la dose in UI/kg, dove Cmax è la misurazione massima del fattore VIII post-infusione.

## Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia emostatica di ADVATE nella popolazione pediatrica sono simili a quelle negli adulti. Il recupero aggiustato e l'emivita (t½) sono risultati inferiori di circa il 20% nei bambini piccoli (età inferiore a 6 anni) rispetto agli adulti, il che può essere dovuto in parte al volume plasmatico per kg di peso corporeo notoriamente maggiore in pazienti più giovani.

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica con ADVATE su pazienti precedentemente non trattati.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicologia acuta, tossicità a dosi ripetute, tossicità locale e genotossicità.

Uno studio di tolleranza a livello locale su conigli ha mostrato che ADVATE ricostituito in 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili è ben tollerato dopo la somministrazione endovenosa Dopo la somministrazione endoarteriosa e paravenosa si è osservato un lieve arrossamento in sede di somministrazione. Tuttavia non si sono osservate modifiche istopatologiche avverse correlate a indicare la natura transitoria di tali manifestazioni.

### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

## <u>Polvere</u>

Mannitolo (E421)

Sodio cloruro

Istidina

Trealosio

Calcio cloruro (E509)

Trometamolo

Polisorbato 80 (E433)

Glutatione (ridotto).

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili.

## 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### 6.3 Periodo di validità

### Flaconcino non aperto

2 anni.

Durante il periodo di validità, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. Registrare il termine del periodo di 6 mesi di conservazione a temperatura ambiente sulla confezione del prodotto. Trascorso tale periodo il prodotto dovrà essere utilizzato o smaltito. Il prodotto non può più essere conservato in frigorifero nuovamente.

#### Dopo la ricostituzione

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo ricostituzione.

Tuttavia, è stata dimostrata la stabilità fisica e chimica del prodotto per 3 ore a 25 °C.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2  $^{\circ}$ C - 8  $^{\circ}$ C). Non congelare.

ADVATE con dispositivo BAXJECT II: tenere il flaconcino del prodotto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

ADVATE nel sistema BAXJECT III: tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 2 mL di solvente sono entrambi in vetro di tipo I chiusi con tappi di gomma di clorobutile o bromobutile. Il prodotto è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADVATE con dispositivo BAXJECT II: ogni confezione contiene un flaconcino di polvere liofilizzata, un flaconcino contenente 2 mL di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).
- ADVATE nel sistema BAXJECT III: ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto all'uso in un blister sigillato (il flaconcino di polvere e il flaconcino contenente 2 mL di solvente sono preassemblati con il sistema per la ricostituzione).

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

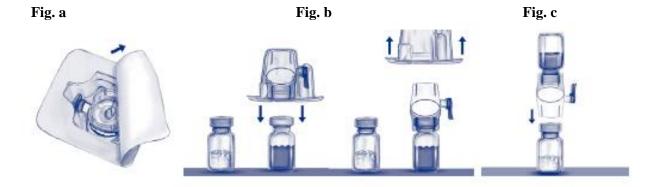
ADVATE deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione del prodotto.

Prima della somministrazione, il medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore. La soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei. Non utilizzare soluzioni che siano opache o contengano depositi.

- Per la somministrazione utilizzare la siringa luer-lock.
- Utilizzare entro tre ore dalla ricostituzione.
- Non conservare in frigorifero il preparato dopo la ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

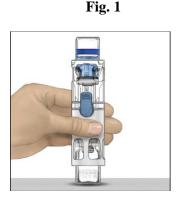
## Ricostituzione con il dispositivo BAXJECT II

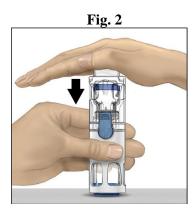
- Per la ricostituzione utilizzare solo acqua per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella confezione.
- Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento.
- Adottare condizioni di asepsi.
- 1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero portare sia ADVATE polvere liofilizzata e sia il flaconcino solvente fuori dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente (tra 15-25°C).
- 2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone ed acqua calda
- 3. Togliere i tappi dai flaconi della polvere liofilizzata e del solvente.
- 4. Pulire i tappi con i batuffoli di cotone imbevuto di alcol. Porre i flaconi su una superficie piatta pulita.
- 5. Aprire la confezione di BAXJECT II togliendo la parte superiore evitando di toccare l'interno (Fig. a). Non rimuovere il dispositivo dalla confezione. Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento.
- 6. Capovolgere la scatola, inserire il puntale in plastica trasparente attraverso il tappo del solvente. Afferrare il bordo della scatola e sfilarla liberando il dispositivo BAXJECT II (Fig. b). Non rimuovere il tappo blu dal dispositivo BAXJECT II.
- 7. Per la ricostituzione utilizzare solo l'acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella confezione. Tenendo il BAXJECT II collegato al flaconcino del solvente, capovolgere il sistema in modo che il flaconcino del solvente si venga a trovare sopra il dispositivo. Inserire il puntale in plastica bianco attraverso il tappo del flaconcino di polvere di ADVATE. Il solvente verrà aspirato all'interno del flaconcino di polvere di ADVATE (Fig. c).
- 8. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di corpi estranei.

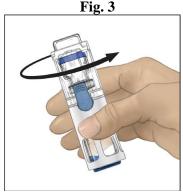


#### Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

- Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.
- 1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero portare il blister sigillato (contenente i flaconcini di polvere e solvente preassemblati con il sistema per la ricostituzione) fuori dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente (tra 15 °C-25 °C).
- 2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone e acqua calda.
- 3. Aprire la confezione di ADVATE togliendo la parte superiore. Rimuovere il sistema BAXJECT III dal blister.
- 4. Porre ADVATE su una superficie piatta con sopra il flaconcino del solvente (Fig. 1). Sul flaconcino del solvente è presente una striscia blu. Non rimuovere il tappo blu fino all'istruzione in tal senso in un passaggio successivo.
- 5. Tenendo ADVATE nel sistema BAXJECT III con una mano, premere con decisione il flaconcino del solvente con l'altra mano fino a quando il sistema non sia completamente rientrato e il solvente scorra nel flaconcino di ADVATE (Fig. 2). Non capovolgere il sistema fino al termine del trasferimento.
- 6. Verificare che il trasferimento del solvente sia stato completato (Fig. 3). Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto di discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di corpi estranei.







#### Somministrazione

Adottare condizioni di asepsi.

Ogni qualvolta la soluzione ed il contenitore lo permettano, i medicinali per uso parenterale devono essere controllati per la presenza di materiali non disciolti. ADVATE deve apparire incolore e limpido.

1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II/BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa**. Collegare la siringa a BAXJECT II/BAXJECT III.

- 2. Capovolgere il sistema (il flaconcino con la soluzione ricostituita deve essere sopra). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.
- 3. Scollegare la siringa.
- 4. Collegare l'ago a farfalla alla siringa. Iniettare per via endovenosa. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente, senza superare i 10 mL per minuto. Prima e durante la somministrazione di ADVATE, controllare le pulsazioni del paziente: in caso di un loro aumento significativo, la diminuzione della velocità di somministrazione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno, di solito, cessare rapidamente la sintomatologia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

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

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

#### 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/007

EU/1/03/271/008

EU/1/03/271/009

EU/1/03/271/010

EU/1/03/271/017

EU/1/03/271/018

EU/1/03/271/019

EU/1/03/271/020

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

Data della prima autorizzazione: 2 marzo 2004 Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <a href="https://www.ema.europa.eu">https://www.ema.europa.eu</a>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEL (DEI) PRINCIPIO (I) ATTIVO (I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

## A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

# ALLEGATO III ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

#### INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (DISPOSITIVO BAXJECT II)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 250 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 250 UI octocog alfa, circa 50 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 250 UI octocog alfa, 1 flaconcino contenente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili, 1 dispositivo BAXJECT II.

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

## 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

## 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/001

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ADVATE 250

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

#### 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (DISPOSITIVO BAXJECT II) 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE ADVATE 250 UI/5 mL polvere per soluzione iniettabile octocog alfa Uso e.v. 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo. Monouso. 3. DATA DI SCADENZA Scad.

4.

5.

6.

Lotto

250 UI octocog alfa

**ALTRO** 

**NUMERO DI LOTTO** 

CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI	
PICCOLE DIMENSIONI	
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (DISPOSITIVO BAXJECT II)	
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	
Acqua per preparazioni iniettabili	
A MODO DA GOLD WAYGED I TAONE	
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE	
3. DATA DI SCADENZA	
Scad.	
4. NUMERO DI LOTTO	
Lotto	
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ	
5 mL	
6. ALTRO	

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 250 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 250 UI octocog alfa, circa 50 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 250 UI octocog alfa e 1 flaconcino contenente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili preassemblati nel sistema BAXJECT III.

#### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

#### 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/011

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

#### 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

#### 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP ETICHETTA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 250 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile octocog alfa

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

#### 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 5. ALTRO

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.

Flaconcino di polvere e 5 mL di solvente preassemblati nel sistema BAXJECT III.

#### INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

#### ETICHETTA DELL'ASSEMBLATO (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 250

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

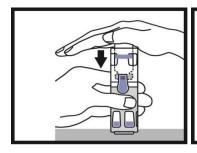
#### 3. DATA DI SCADENZA

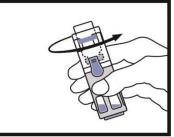
Scad.

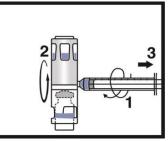
#### 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 5. ALTRO







INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI	
ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (SISTEMA BAXJECT III)	
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	
ADVATE 250	
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE	
3. DATA DI SCADENZA	
Scad.	
4. NUMERO DI LOTTO	
Lotto	
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ	
6. ALTRO	

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)	
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	
Acqua per preparazioni iniettabili	
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE	
3. DATA DI SCADENZA	
Scad.	
4. NUMERO DI LOTTO	
Lotto	
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ	

6.

ALTRO

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (DISPOSITIVO BAXJECT II)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 500 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 500 UI octocog alfa, circa 100 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 500 UI octocog alfa, 1 flaconcino contenente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili, 1 dispositivo BAXJECT II.

#### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

#### 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/002

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

#### 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

#### 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (DISPOSITIVO BAXJECT II) 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE ADVATE 500 UI/5 mL polvere per soluzione iniettabile octocog alfa Uso e.v. 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo. Monouso. 3. DATA DI SCADENZA Scad.

4.

5.

6.

Lotto

500 UI octocog alfa

**ALTRO** 

**NUMERO DI LOTTO** 

CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

	ORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICO	COLE DIMENSIONI
ETIC	CHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (DISPOSITIVO BAXJECT II)
4	
1.	DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
Acqu	a per preparazioni iniettabili
•	
	MODO DI COMMINICEDA ZIONE
2.	MODO DI SOMMINISTRAZIONE
3.	DATA DI SCADENZA
Cood	
Scad	
4.	NUMERO DI LOTTO
T 0440	
Lotto	
5.	CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
5 mL	
3 IIIL	
6.	ALTRO

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 500 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 500 UI octocog alfa, circa 100 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 500 UI octocog alfa e 1 flaconcino contenente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili preassemblati nel sistema BAXJECT III.

#### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

#### 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/012

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

#### 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

#### 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP ETICHETTA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 500 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile octocog alfa

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

#### 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 5. ALTRO

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.

Flaconcino di polvere e 5 mL di solvente preassemblati nel sistema BAXJECT III.

#### INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

#### ETICHETTA DELL'ASSEMBLATO (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 500

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

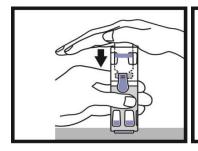
#### 3. DATA DI SCADENZA

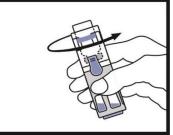
Scad.

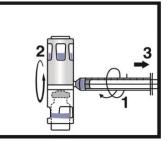
#### 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 5. ALTRO







INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (SISTEMA BAXJECT III)
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
ADVATE 500
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
3. DATA DI SCADENZA
Scad.
4. NUMERO DI LOTTO
Lotto
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI	
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)	
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	
Acqua per preparazioni iniettabili	
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE	
3. DATA DI SCADENZA	
Scad.	
4. NUMERO DI LOTTO	
Lotto	
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ	

6.

ALTRO

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (DISPOSITIVO BAXJECT II)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 1 000 UI octocog alfa, circa 200 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 1 000 UI octocog alfa, 1 flaconcino contenente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili, 1 dispositivo BAXJECT II.

#### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

#### 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/003

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

#### 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

#### 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (DISPOSITIVO BAXJECT II) 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

ADVATE 1 000 UI/5 mL polvere per soluzione iniettabile octocog alfa Uso e.v.

#### 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo. Monouso.

#### 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 000 UI octocog alfa

#### 6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
I ICCOLE DIVIENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (DISPOSITIVO BAXJECT II)
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
Acqua per preparazioni iniettabili
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
3. DATA DI SCADENZA
Scad.
4. NUMERO DI LOTTO
Lotto
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
5 mL
6. ALTRO

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 1 000 UI octocog alfa, circa 200 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 1 000 UI octocog alfa e 1 flaconcino contenente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili preassemblati nel sistema BAXJECT III.

#### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

#### 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/013

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

#### 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

#### 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP ETICHETTA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile octocog alfa

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

#### 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 5. ALTRO

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.

Flaconcino di polvere e 5 mL di solvente preassemblati nel sistema BAXJECT III.

#### INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

#### ETICHETTA DELL'ASSEMBLATO (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 000

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

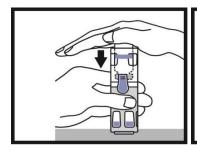
#### 3. DATA DI SCADENZA

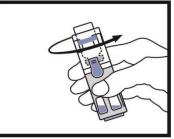
Scad.

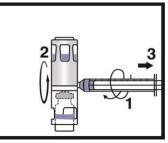
#### 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 5. ALTRO







INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (SISTEMA BAXJECT III)
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
ADVATE 1 000
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
3. DATA DI SCADENZA
Scad.
4. NUMERO DI LOTTO
Lotto
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
PICCULE DIVIENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
TO DESCRIPTION OF THE PROPERTY
Acqua per preparazioni iniettabili
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
3. DATA DI SCADENZA
Scad.
4. NUMERO DI LOTTO
Lotto
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6.

ALTRO

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (DISPOSITIVO BAXJECT II)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 500 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 1 500 UI octocog alfa, circa 300 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 1 500 UI octocog alfa, 1 flaconcino contenente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili, 1 dispositivo BAXJECT II.

#### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

#### 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/004

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

#### 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

# 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (DISPOSITIVO BAXJECT II)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

ADVATE 1 500 UI/5 mL polvere per soluzione iniettabile octocog alfa Uso e.v.

### 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo. Monouso.

# 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 500 UI octocog alfa

### 6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (DISPOSITIVO BAXJECT II)
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
Acqua per preparazioni iniettabili
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
3. DATA DI SCADENZA
Scad.
4. NUMERO DI LOTTO
Lotto
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
5 mL
6. ALTRO

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 500 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 1 500 UI octocog alfa, circa 300 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 1 500 UI octocog alfa e 1 flaconcino contenente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili preassemblati nel sistema BAXJECT III.

### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

# 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

# 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/014

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

### 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

# 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP ETICHETTA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 500 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile octocog alfa

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

### 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

### 5. ALTRO

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.

Flaconcino di polvere e 5 mL di solvente preassemblati nel sistema BAXJECT III.

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

# ETICHETTA DELL'ASSEMBLATO (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 500

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

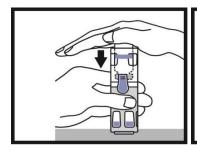
# 3. DATA DI SCADENZA

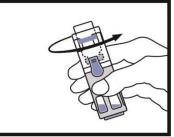
Scad.

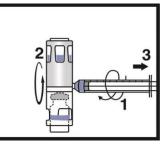
# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 5. ALTRO







INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (SISTEMA BAXJECT III)
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
ADVATE 1 500
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
3. DATA DI SCADENZA
Scad.
4. NUMERO DI LOTTO
Lotto
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI	
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)	
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	
Acqua per preparazioni iniettabili	
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE	
3. DATA DI SCADENZA	
Scad.	
4. NUMERO DI LOTTO	
Lotto	
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ	

6.

ALTRO

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (DISPOSITIVO BAXJECT II)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 2 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 2 000 UI octocog alfa, circa 400 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 2 000 UI octocog alfa, 1 flaconcino contenente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili, 1 dispositivo BAXJECT II.

### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

# 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

# 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

# 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/005

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

### 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

# 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETIC	CHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (DISPOSITIVO BAXJECT II)
1.	DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
	ATE 2 000 UI/5 mL polvere per soluzione iniettabile cog alfa e.v.
2.	MODO DI SOMMINISTRAZIONE
Prima Mono	a dell'uso leggere il foglio illustrativo. puso.
3.	DATA DI SCADENZA
Scad.	
4.	NUMERO DI LOTTO
Lotto	
5.	CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
2 000	UI octocog alfa
6.	ALTRO

	RMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI DLE DIMENSIONI
ETICH	HETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (DISPOSITIVO BAXJECT II)
1. I	DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
Acqua	per preparazioni iniettabili
2. N	MODO DI SOMMINISTRAZIONE
3. I	DATA DI SCADENZA
Scad.	
4. N	NUMERO DI LOTTO
Lotto	
5. (	CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
5 mL	
<b>6.</b> A	ALTRO

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 2 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 2 000 UI octocog alfa, circa 400 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 2 000 UI octocog alfa e 1 flaconcino contenente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili preassemblati nel sistema BAXJECT III.

### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

# 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/015

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

### 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

# 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

# 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP ETICHETTA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 2 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile octocog alfa

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

### 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

### 5. ALTRO

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.

Flaconcino di polvere e 5 mL di solvente preassemblati nel sistema BAXJECT III.

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

# ETICHETTA DELL'ASSEMBLATO (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 2 000

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

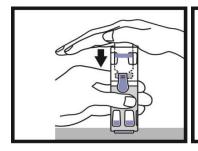
# 3. DATA DI SCADENZA

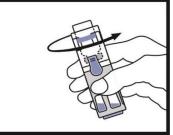
Scad.

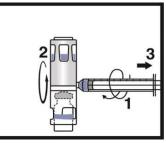
# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 5. ALTRO







	INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
	PICCOLE DIMENSIONI
	ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (SISTEMA BAXJECT III)
	1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
	ADVATE 2 000
I	2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
	3. DATA DI SCADENZA
	Scad.
I	4. NUMERO DI LOTTO
	Lotto
	5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
•	
	6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI	
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)	
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	
Acqua per preparazioni iniettabili	
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE	
3. DATA DI SCADENZA	
Scad.	
4. NUMERO DI LOTTO	
Lotto	
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ	

6.

ALTRO

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (DISPOSITIVO BAXJECT II)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 3 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 3 000 UI octocog alfa, circa 600 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 3 000 UI octocog alfa, 1 flaconcino contenente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili, 1 dispositivo BAXJECT II.

### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

# 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

# 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

# 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/006

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

### 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

# 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

# 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETIC	CHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (DISPOSITIVO BAXJECT II)
1.	DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
	ATE 3 000 UI/5 mL polvere per soluzione iniettabile cog alfa e.v.
2.	MODO DI SOMMINISTRAZIONE
Prima Mond	a dell'uso leggere il foglio illustrativo. puso.
3.	DATA DI SCADENZA
Scad.	
4.	NUMERO DI LOTTO
Lotto	
5.	CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
3 000	UI octocog alfa
6.	ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
FICCOLE DIVIENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (DISPOSITIVO BAXJECT II)
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
Acqua per preparazioni iniettabili
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
3. DATA DI SCADENZA
Scad.
4. NUMERO DI LOTTO
Lotto
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
5 mL
6. ALTRO

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 3 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 3 000 UI octocog alfa, circa 600 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 3 000 UI octocog alfa e 1 flaconcino contenente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili preassemblati nel sistema BAXJECT III.

### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

# 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/016

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

### 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

# 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP ETICHETTA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 3 000 UI/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile octocog alfa

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

### 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

### 5. ALTRO

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.

Flaconcino di polvere e 5 mL di solvente preassemblati nel sistema BAXJECT III.

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

# ETICHETTA DELL'ASSEMBLATO (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 3 000

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

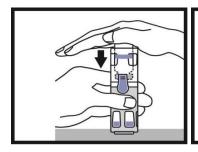
# 3. DATA DI SCADENZA

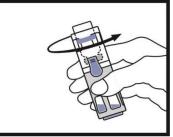
Scad.

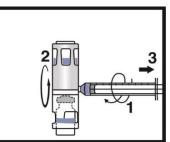
# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 5. ALTRO







INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI	
ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (SISTEMA BAXJECT III)	
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	
ADVATE 3 000	
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE	
3. DATA DI SCADENZA	
Scad.	
bead.	
4. NUMERO DI LOTTO	
Lotto	
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ	
6. ALTRO	

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI	
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)	
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	
Acqua per preparazioni iniettabili	
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE	
3. DATA DI SCADENZA	
Scad.	
4. NUMERO DI LOTTO	
Lotto	
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ	

6.

ALTRO

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (DISPOSITIVO BAXJECT II)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 250 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 250 UI octocog alfa, circa 125 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 250 UI octocog alfa, 1 flaconcino contenente 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili, 1 dispositivo BAXJECT II.

### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

# 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/007

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

### 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

# 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

# 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# PICCOLE DIMENSIONI ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (DISPOSITIVO BAXJECT II) 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE ADVATE 250 UI/2 mL polvere per soluzione iniettabile octocog alfa Uso e.v. 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo. Monouso.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI

# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

Scad.

# 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

250 UI octocog alfa

# 6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI	
PICCOLE DIMENSIONI	
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (DISPOSITIVO BAXJECT II)	
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	
Acqua per preparazioni iniettabili	
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE	
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE	
3. DATA DI SCADENZA	
Canal	
Scad.	
4. NUMERO DI LOTTO	
T	
Lotto	
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ	
2 mL	
6. ALTRO	

# IMBALLAGGIO ESTERNO (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 250 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 250 UI octocog alfa, circa 125 UI/mL dopo ricostituzione.

# 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

# 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 250 UI octocog alfa e 1 flaconcino contenente 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili preassemblati nel sistema BAXJECT III.

# 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

# 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

# 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/017

# 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

# 15. ISTRUZIONI PER L'USO

# 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ADVATE 250

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

# 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP ETICHETTA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 250 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile octocog alfa

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

# 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 5. ALTRO

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.

Flaconcino di polvere e 2 mL di solvente preassemblati nel sistema BAXJECT III.

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

# ETICHETTA DELL'ASSEMBLATO (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 250

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

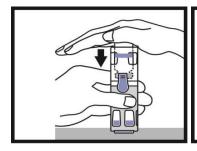
# 3. DATA DI SCADENZA

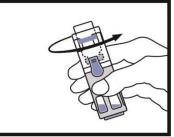
Scad.

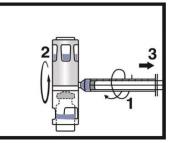
# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 5. ALTRO







INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (SISTEMA BAXJECT III)
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
ADVATE 250
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
3. DATA DI SCADENZA
Scad.
4. NUMERO DI LOTTO
Lotto
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI		
TICCOLE DIMENSIONI		
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)		
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE		
Acqua per preparazioni iniettabili		
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE		
3. DATA DI SCADENZA		
Scad.		
4. NUMERO DI LOTTO		
Lotto		
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ		

6.

ALTRO

# IMBALLAGGIO ESTERNO (DISPOSITIVO BAXJECT II)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 500 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 500 UI octocog alfa, circa 250 UI/mL dopo ricostituzione.

# 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

# 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 500 UI octocog alfa, 1 flaconcino contenente 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili, 1 dispositivo BAXJECT II.

# 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

# 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

# 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/008

# 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

# 15. ISTRUZIONI PER L'USO

# 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ADVATE 500

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

# 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (DISPOSITIVO BAXJECT II) 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE ADVATE 500 UI/2 mL polvere per soluzione iniettabile octocog alfa Uso e.v. 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo. Monouso. 3. DATA DI SCADENZA Scad. 4. **NUMERO DI LOTTO**

500 UI octocog alfa

# 6. ALTRO

Lotto

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (DISPOSITIVO BAXJECT II)
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (DISTOSITIVO BAAJECT II)
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
Acqua per preparazioni iniettabili
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
2 DATA DI CCADENZA
3. DATA DI SCADENZA
Scad.
4. NUMERO DI LOTTO
Lotto
Lono
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
2 mL
6. ALTRO

# IMBALLAGGIO ESTERNO (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 500 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 500 UI octocog alfa, circa 250 UI/mL dopo ricostituzione.

# 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

# 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 500 UI octocog alfa e 1 flaconcino contenente 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili preassemblati nel sistema BAXJECT III.

# 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

# 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

# 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/018

# 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

# 15. ISTRUZIONI PER L'USO

# 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ADVATE 500

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

# 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP ETICHETTA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 500 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile octocog alfa

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

# 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 5. ALTRO

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.

Flaconcino di polvere e 2 mL di solvente preassemblati nel sistema BAXJECT III.

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

# ETICHETTA DELL'ASSEMBLATO (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 500

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

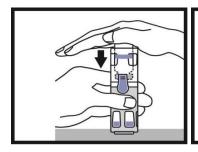
# 3. DATA DI SCADENZA

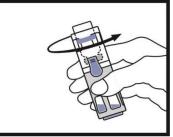
Scad.

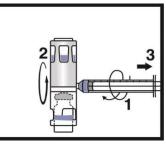
# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 5. ALTRO







INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI		
	CHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (SISTEMA BAXJECT III)	
1.	DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	
AD	VATE 500	
2.	MODO DI SOMMINISTRAZIONE	
3.	DATA DI SCADENZA	
Scao	1.	
4.	NUMERO DI LOTTO	
Lott	o	
5.	CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ	
6.	ALTRO	

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI		
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)		
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE		
Acqua per preparazioni iniettabili		
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE		
3. DATA DI SCADENZA		
Scad.		
4. NUMERO DI LOTTO		
Lotto		
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ		

6.

**ALTRO** 

# IMBALLAGGIO ESTERNO (DISPOSITIVO BAXJECT II)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1000 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 1000 UI octocog alfa, circa 500 UI/mL dopo ricostituzione.

# 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

# 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 1000 UI octocog alfa, 1 flaconcino contenente 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili, 1 dispositivo BAXJECT II.

# 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

# 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

# 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25  $^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

# 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/009

# 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

# 15. ISTRUZIONI PER L'USO

# 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ADVATE 1000

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

# 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (DISPOSITIVO BAXJECT II) 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE ADVATE 1000 UI/2 mL polvere per soluzione iniettabile octocog alfa Uso e.v. 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo. Monouso. 3. DATA DI SCADENZA Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 000 UI octocog alfa

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (DISPOSITIVO BAXJECT II)
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
Acqua per preparazioni iniettabili
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
3. DATA DI SCADENZA
Scad.
4. NUMERO DI LOTTO
Lotto
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
2 mL
6. ALTRO

# IMBALLAGGIO ESTERNO (SISTEMA BAXJECT III)

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 000 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 1 000 UI octocog alfa, circa 500 UI/mL dopo ricostituzione.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

# 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 1 000 UI octocog alfa e 1 flaconcino contenente 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili preassemblati nel sistema BAXJECT III.

# 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

# 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

# 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/019

# 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

# 15. ISTRUZIONI PER L'USO

# 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ADVATE 1 000

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

# 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP ETICHETTA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 000 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile octocog alfa

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

# 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 5. ALTRO

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.

Flaconcino di polvere e 2 mL di solvente preassemblati nel sistema BAXJECT III.

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

# ETICHETTA DELL'ASSEMBLATO (SISTEMA BAXJECT III)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 000

# 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

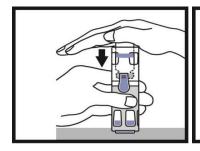
# 3. DATA DI SCADENZA

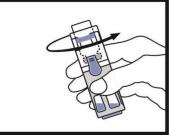
Scad.

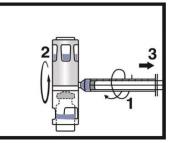
# 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 5. ALTRO







INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (SISTEMA BAXJECT III)
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE
ADVATE 1 000
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
3. DATA DI SCADENZA
Scad.
4. NUMERO DI LOTTO
Lotto
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ
6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI	
PICCULE DIVIENSIONI	
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)	
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE	
TO DESCRIPTION OF THE PROPERTY	
Acqua per preparazioni iniettabili	
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE	
3. DATA DI SCADENZA	
Scad.	
4. NUMERO DI LOTTO	
Lotto	
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ	

6.

ALTRO

# IMBALLAGGIO ESTERNO (DISPOSITIVO BAXJECT II)

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 500 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 1 500 UI octocog alfa, circa 750 UI/mL dopo ricostituzione.

# 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

# 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 1 500 UI octocog alfa, 1 flaconcino contenente 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili, 1 dispositivo BAXJECT II.

# 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

# 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

# 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

### 8. DATA DI SCADENZA

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

# 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/010

# 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

# 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

# 15. ISTRUZIONI PER L'USO

# 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ADVATE 1500

### 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

### 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

### INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI ELA CONCINO DELLA DOLVEDE (DISDOSITIVO DA VIECT

ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (DISPOSITIVO BAXJECT II)		
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE		
ADVATE 1 500 UI/2 mL polvere per soluzione iniettabile octocog alfa Uso e.v.		
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE		
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo. Monouso.		
3. DATA DI SCADENZA		
Scad.		
4. NUMERO DI LOTTO		
Lotto		
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ		
1 500 UI octocog alfa		
6. ALTRO		

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI				
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (DISPOSITIVO BAXJECT II)				
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE				
Acqua per preparazioni iniettabili				
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE				
3. DATA DI SCADENZA				
Scad.				
4. NUMERO DI LOTTO				
Lotto				
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ				
2 mL				
6. ALTRO				

#### INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

#### IMBALLAGGIO ESTERNO (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 500 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile. octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante).

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

1 flaconcino: 1 500 UI octocog alfa, circa 750 UI/mL dopo ricostituzione.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433), glutatione (ridotto). Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto: 1 flaconcino contenente 1 500 UI octocog alfa e 1 flaconcino contenente 2 mL di acqua per preparazioni iniettabili preassemblati nel sistema BAXJECT III.

#### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a  $25\,^{\circ}$ C) per un singolo periodo di tempo non superiore a  $6\,$ mesi.

Termine dei 6 mesi, se conservato a temperatura ambiente:

Non utilizzare dopo la data di scadenza.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

- 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
- 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG A- 1221 Vienna Austria

#### 12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/271/020

#### 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

#### 15. ISTRUZIONI PER L'USO

#### 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ADVATE 1500

### 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

### 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

# INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP ETICHETTA DEL BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 500 UI/2 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile octocog alfa

## 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

#### 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

### 5. ALTRO

Uso endovenoso, dopo ricostituzione.

Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.

Flaconcino di polvere e 2 mL di solvente preassemblati nel sistema BAXJECT III.

#### INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

#### ETICHETTA DELL'ASSEMBLATO (SISTEMA BAXJECT III)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADVATE 1 500

## 2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Manufacturing Austria AG

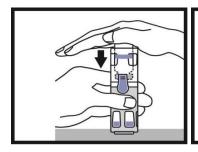
#### 3. DATA DI SCADENZA

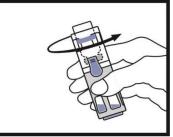
Scad.

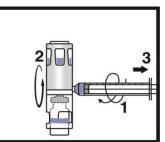
#### 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

#### 5. ALTRO







	INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI						
	ETICHETTA DEL FLACONCINO DELLA POLVERE (SISTEMA BAXJECT III)						
	1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE						
	ADVATE 1 500						
	2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE						
	3. DATA DI SCADENZA						
	Scad.						
I	4. NUMERO DI LOTTO						
	Lotto						
	5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ						
	6. ALTRO						

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI				
ETICHETTA DEL FLACONCINO DEL SOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)				
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE				
Acqua per preparazioni iniettabili				
2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE				
3. DATA DI SCADENZA				
Scad.				
4. NUMERO DI LOTTO				
Lotto				
5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ				

6.

ALTRO

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO** 

#### Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

ADVATE 250 UI/5 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 500 UI/5 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 1 000 UI/5 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 1 500 UI/5 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 2 000 UI/5 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 3 000 UI/5 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile

octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante)

### Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

- 1. Cos'è ADVATE e a che cosa serve
- 2. Cosa deve sapere prima di usare ADVATE
- 3. Come usare ADVATE
- 4. Possibili effetti indesiderati
- 5. Come conservare ADVATE
- 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è ADVATE e a che cosa serve

ADVATE contiene la sostanza attiva octocog alfa, fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. Il fattore VIII è necessario per il sangue per formare il coagulo e per bloccare l'emorragia. Nei soggetti affetti da emofilia A (carenza congenita di fattore VIII), questo è mancante o non funziona correttamente.

ADVATE viene utilizzato per il trattamento e la prevenzione dell'emorragia in pazienti di tutte le fasce di età con emofilia A (un disturbo emorragico ereditario causato dalla carenza di fattore VIII).

ADVATE viene preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina umana o animale durante l'intero processo di produzione.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare ADVATE

#### Non usi ADVATE

- se è allergico a octocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componentidi questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico alle proteine del topo o del criceto.

In caso di dubbi, consulti il medico.

#### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare ADVATE. Deve informare il medico se è stato precedentemente trattato con medicinali a base di fattore VIII, specialmente se ha sviluppato degli inibitori, poiché potrebbe esserci un rischio elevato che questo accada di nuovo. Gli inibitori sono anticorpi inibenti verso il fattore VIII che riducono l'efficacia di ADVATE nel prevenire e controllare l'emorragia. Lo sviluppo degli inibitori è una complicanza ben nota nel trattamento dell'emofilia A. Nel caso in cui l'emorragia non venga controllata con l'uso di ADVATE, informi il medico immediatamente.

Esiste un rischio, sebbene raro, che lei sviluppi una reazione anafilattica (una reazione allergica grave e improvvisa) verso ADVATE. È opportuno che riconosca i segni precoci di tali reazioni allergiche, che includono: eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi), prurito generalizzato, edema delle labbra e della lingua, difficoltà respiratoria, affanno, oppressione al petto, senso di malessere e capogiri. Tali sintomi possono costituire un segnale precoce di shock anafilattico, le cui manifestazioni possono includere anche senso estremo di capogiri, perdita della coscienza e estrema difficoltà respiratoria.

Se uno qualsiasi di questi sintomi si manifestano, interrompa immediatamente l'iniezione/infusione del medicinale e consulti il medico. In caso di sintomi gravi, inclusa la difficoltà a respirare e svenimenti (o sensazione di mancamento) è necessario un pronto intervento di emergenza.

Se ha un catetere (dispositivo di accesso venoso centrale) attraverso il quale questo medicinale può essere somministrato nel flusso sanguigno, può correre il rischio di sviluppare infezioni o coaguli di sangue correlati a catetere.

Se soffre di patologie cardiache, informi il medico, poiché il rischio di complicazioni legate alla coagulazione del sangue è maggiore.

Pazienti che sviluppano inibitori del fattore VIII

La formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Gli inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se ADVATE non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

#### Bambini e adolescenti

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini (da 0 a 18 anni di età).

#### Altri medicinali e ADVATE

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

#### Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

#### Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ADVATE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare o usare macchinari.

#### **ADVATE** contiene sodio

Questo medicinale contiene 10 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale allo 0,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

#### **ADVATE** contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino equivalente a 0,1 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se lei o il suo bambino ha allergie note.

#### 3. Come usare ADVATE

Il trattamento con ADVATE deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento di pazienti con emofilia A.

Il medico determinerà la dose di ADVATE (in unità internazionali o U.I.) a seconda delle condizioni fisiche e del peso corporeo, e se viene utilizzato per la prevenzione o il trattamento dell'emorragia. La frequenza della somministrazione dipenderà dalla valutazione dell'efficacia di ADVATE nel suo caso. Generalmente, la terapia sostitutiva con ADVATE dura per tutta la vita.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

#### Prevenzione delle emorragie

La dose usuale di octocog alfa è tra 20 UI e 40 UI per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2-3 giorni. Tuttavia, in alcuni casi, soprattutto per i pazienti più giovani, possono essere necessari iniezioni più frequenti o dosi maggiori.

#### Trattamento delle emorragie

La dose di octocog alfa è calcolata in base al peso corporeo e ai livelli di fattore VIII che devono essere raggiunti. I livelli ottimali di fattore VIII dipenderanno dalla gravità e dalla sede dell'emorragia.

DOSE (UI) = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (% del normale) x 0,5

Se ha l'impressione che l'effetto di ADVATE sia insufficiente, consulti il medico.

Il medico eseguirà adeguati test di laboratorio per garantire che abbia adeguati livelli di fattore VIII. Ciò è particolarmente importante se deve sottoporsi ad interventi chirurgici maggiori.

#### Uso nei bambini e negli adolescenti

Per il trattamento delle emorragie, la dose nei bambini non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la prevenzione delle emorragie nei bambini al di sotto dei 6 anni di età, si raccomandano dosi da 20 a 50 UI per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana. La somministrazione di ADVATE nei bambini (per via endovenosa) non differisce dalla somministrazione negli adulti. Per consentire le frequenti infusioni dei prodotti del fattore VIII, potrebbe diventare necessario un dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD).

#### Come prendere ADVATE

ADVATE viene generalmente iniettato in vena (per via endovenosa) da un medico o un infermiere. Lei stesso o qualcun'altro potrebbe praticare l'iniezione di ADVATE, ma solo dopo aver ricevuto un adeguato addestramento. Istruzioni dettagliate per la auto-somministrazione sono riportate alla fine di questo foglio illustrativo.

#### Se usa ADVATE più di quanto deve

Usi ADVATE seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Se assume una dose di ADVATE maggiore di quella raccomandata, informi il medico appena possibile.

#### Se dimentica di usare ADVATE

Non si inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Proceda con l'iniezione successiva come programmato e continui come consigliato dal medico.

#### Se interrompe il trattamento con ADVATE

Non interrompa l'assunzione di ADVATE senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In caso di **reazioni allergiche** (anafilattiche) **gravi e improvvise**, **deve interrompere immediatamente l'iniezione**. Deve **contattare il medico immediatamente** se avverte uno dei seguenti sintomi precoci di reazioni allergiche):

- eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi) e prurito generalizzato,
- edema delle labbra e della lingua,
- difficoltà respiratoria, respirazione sibilante, oppressione al petto,
- sensazione generale di malessere,
- capogiri, perdita della coscienza.

Sintomi gravi, come difficoltà a respirare e svenimenti (sensazione di mancamento), necessitano di un tempestivo trattamento di emergenza.

Per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII, la formazione di anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) può essere molto comune (più di 1 persona su 10); tuttavia, nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento) il rischio è non comune (meno di 1 persona su 100). Se ciò accade il medicinale suo o di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potreste riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10) Inibitori del fattore VIII (per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII).

**Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10) Cefalea e febbre.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100) Inibitori del fattore VIII (per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento)), capogiri, influenza, svenimento, battito cardiaco anormale, rigonfiamenti arrossati e pruriginosi sulla pelle, fastidio al torace, formazione di lividi in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, prurito, aumento della sudorazione, sapore insolito in bocca, vampate, emicrania, compromissione della memoria, brividi, diarrea, nausea, vomito, affanno respiratorio, mal di gola, livido, tremore, livello del fattore VIII della coagulazione ridotto, complicazioni o formazione di lividi dopo procedure mediche, sensazione di anormalità, infezione

dei vasi linfatici, sbiancamento della cute, infiammazione degli occhi, esantema, gonfiore dei piedi e delle gambe, diminuzione della parte corpuscolata del sangue (ematocrito), aumento di un tipo di globuli bianchi (monociti) e dolore ai quadranti superiori dell'addome o nella parte inferiore del torace.

#### Correlati alla chirurgia

Infezione da catetere, diminuzione dell'ematocrito, edema degli arti e delle articolazioni, prolungata emorragia dopo la rimozione del drenaggio, diminuzione del livello di fattore VIII ed ematoma post-operatorio.

Correlati ai dispositivi per accesso venoso centrale (CVAD)

Infezione da catetere, infezione sistemica e coagulo sanguigno locale in sede di catetere.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere calcolata sulla base dei dati disponibili)

Reazioni potenzialmente a rischio per la vita (anafilassi) e altre reazioni allergiche (ipersensibilità), disturbi generali (stanchezza, mancanza di energia).

#### Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Oltre allo sviluppo di inibitori nei pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e alle complicazioni correlate a catetere, nel corso degli studi clinici non sono state osservate differenze di effetti indesiderati specifiche dell'età.

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### 5. Come conservare ADVATE

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2  $^{\circ}$ C – 8  $^{\circ}$ C). Non congelare.

Durante il periodo di validità il flaconcino di polvere può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. In tal caso, il medicinale scade al termine di questo periodo di 6 mesi o alla data di scadenza stampata sul flaconcino del prodotto, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Registri il termine del periodo di conservazione di 6 mesi a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il medicinale non può più essere conservato in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale è monouso. Smaltisca adeguatamente i residui non utilizzati.

Utilizzi il prodotto immediatamente dopo la completa solubilizzazione della polvere liofilizzata.

Non refrigerare la soluzione dopo la preparazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **Cosa contiene ADVATE**

- Il principio attivo è octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante). Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 o 3 000 U.I. di octocog alfa.
- Gli altri componenti sono mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433) e glutatione (ridotto). Vedere il paragrafo 2 "ADVATE contiene sodio" e "ADVATE contiene polisorbato 80".
- Il flaconcino di solvente contiene 5 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili.

#### Descrizione dell'aspetto di ADVATE e contenuto della confezione

ADVATE è una polvere friabile di colore bianco o biancastro. Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Ciascuna confezione contiene un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).

#### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Takeda Manufacturing Austria AG Industriestrasse 67 A-1221 Vienna Austria

#### **Produttori**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +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**

#### Lietuva

Takeda, UAB Tel: +370 521 09 070 medinfoEMEA@takeda.com

#### Luxemburg/Luxemburg

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +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 GmbH

Tel: +49 (0)800 825 3325 medinfoEMEA@takeda.com

#### **Eesti**

Takeda Pharma OÜ Tel: +372 6177 669

medinfoEMEA@takeda.com

#### Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ Τηλ: +30 210 6387800 medinfoEMEA@takeda.com

#### España

Takeda Farmacéutica España, S.A. Tel: +34 917 90 42 22 medinfoEMEA@takeda.com

#### France

Takeda France SAS Tél: + 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 ehf. 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 Tηλ: +357 22866000 admin@protoncy.com

#### Latviia

Takeda Latvia SIA Tel: +371 67840082 medinfoEMEA@takeda.com 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 Farmacêuticos Portugal, Lda. Tel: + 351 21 120 1457 medinfoEMEA@takeda.com

#### România

Takeda Pharmaceuticals SRL Tel: +40 21 335 03 91 medinfoEMEA@takeda.com

#### 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: https://www.ema.europa.eu.

#### Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

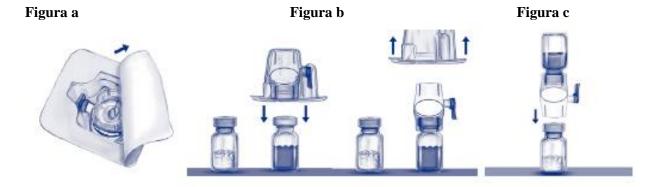
Durante la preparazione della soluzione e la somministrazione è necessario utilizzare una tecnica asettica.

Usare solo acqua per preparazioni iniettabili e i dispositivi per la ricostituzione e la preparazione forniti in ciascuna confezione di ADVATE. ADVATE non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

Si raccomanda vivamente che ogni volta che si somministra ADVATE, il nome e il numero di lotto del prodotto vengano registrati.

#### Istruzioni per la ricostituzione della soluzione

- Non usare il prodotto dopo la data di scadenza indicata sulle etichette e sul cartone.
- Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di
  - deterioramento, come indicato dal simbolo:
- Non conservare in frigorifero la soluzione dopo la preparazione.
- 1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero portare sia ADVATE polvere liofilizzata e sia il flaconcino solvente fuori dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente (tra 15-25 °C).
- 2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone ed acqua calda.
- 3. Togliere i tappi dai flaconi della polvere liofilizzata e del solvente.
- 4. Pulire i tappi con i batuffoli di cotone imbevuto di alcol. Porre i flaconi su una superficie piatta pulita.
- 5. Aprire la confezione di Baxject II togliendo la parte superiore evitando di toccare l'interno (Fig. a). Non rimuovere il dispositivo dalla confezione. Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento.
- 6. Capovolgere la scatola, inserire il puntale in plastica trasparente attraverso il tappo del solvente. Afferrare il bordo della scatola e sfilarla liberando il dispositivo BAXJECT II (Fig. b). Non rimuovere il tappo blu dal dispositivo BAXJECT II.
- 7. Per la ricostituzione utilizzare solo l'acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella confezione. Tenendo il BAXJECT II collegato al flaconcino del solvente, capovolgere il sistema in modo che il flaconcino del solvente si venga a trovare sopra il dispositivo. Inserire il puntale in plastica bianco attraverso il tappo del flaconcino di polvere di ADVATE. Il solvente verrà aspirato all'interno del flaconcino di polvere di ADVATE (Fig. c).
- 8. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di corpi estranei.



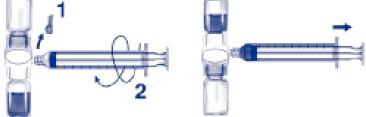
#### Istruzioni per l'iniezione

Per la somministrazione utilizzare una siringa luer-lock.

#### *Nota importante*:

- Non tentare di praticare l'iniezione a meno che non si siano ricevute specifiche istruzioni da parte di personale medico o infermieristico.
- Controllare la soluzione per la presenza di materiali non disciolti o per eventuale colorazione anomala (la soluzione deve essere limpida, incolore e priva di corpi estranei).
   Non utilizzare ADVATE se la soluzione non è completamente limpida o non completamente disciolta.
- 1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II. **Non far entrare aria nella siringa**. Collegare la siringa al BAXJECT II (Fig. d).
- 2. Capovolgere il sistema (il flaconcino con la soluzione ricostituita deve essere sopra). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente (Fig. e).
- 3. Scollegare la siringa.
- 4. Collegare l'ago a farfalla alla siringa e iniettare la soluzione ricostituita in una vena. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente senza superare i 10 mL al minuto. (vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- 5. Smaltire adeguatamente i residui non utilizzati.





------

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica determinati (in % o in UI/dL) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente. La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia.

La dose e la frequenza della somministrazione devono essere adattate alla risposta clinica per ogni singolo caso. In certe circostanze (ad esempio, presenza di un inibitore a basso titolo) possono essere necessarie dosi maggiori di quelle calcolate usando la formula.

Γabella 1. Definizione del dosaggio negli episodi di sanguinamento e negli interventi chirurgici		
Gravità	Livello di Fattore VIII	Frequenza delle somministrazioni
dell'emorragia/tipo di	richiesto (%)	(h)/durata della terapia (gg)
intervento chirurgico	o (UI/dL)	
Emorragie		
Emartro in fase precoce, emorragie intramuscolari o del cavo orale.	20-40	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per almeno 1 giorno, fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Emartri più estesi, emorragie intramuscolari o ematomi.	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per 3-4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita.	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-12 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino alla risoluzione dell'evento.
Interventi chirurgici		
Minori Incluse le estrazioni dentarie.	30-60	Ogni 24 ore (12-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni), per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Maggiori	80-100 (pre- e post-intervento)	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del fattore VIII a valori compresi tra il 30-60% (UI/dL).

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

#### Popolazione pediatrica

Per il trattamento al bisogno, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20–50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3–4 volte alla settimana.

#### Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

ADVATE 250 UI/5 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 500 UI/5 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 1 000 UI/5 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 1 500 UI/5 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 2 000 UI/5 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 3 000 UI/5 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile

octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante)

### Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

- 1. Cos'è ADVATE e a che cosa serve
- 2. Cosa deve sapere prima di usare ADVATE
- 3. Come usare ADVATE
- 4. Possibili effetti indesiderati
- 5. Come conservare ADVATE
- 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è ADVATE e a che cosa serve

ADVATE contiene la sostanza attiva octocog alfa, fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. Il fattore VIII è necessario per il sangue per formare il coagulo e per bloccare l'emorragia. Nei soggetti affetti da emofilia A (carenza congenita di fattore VIII), questo è mancante o non funziona correttamente.

ADVATE viene utilizzato per il trattamento e la prevenzione dell'emorragia in pazienti di tutte le fasce di età con emofilia A (un disturbo emorragico ereditario causato dalla carenza di fattore VIII).

ADVATE viene preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina umana o animale durante l'intero processo di produzione.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare ADVATE

#### Non usi ADVATE

- se è allergico a octocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componentidi questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico alle proteine del topo o del criceto.

In caso di dubbi, consulti il medico.

#### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare ADVATE. Deve informare il medico se è stato precedentemente trattato con medicinali a base di fattore VIII, specialmente se ha sviluppato degli inibitori, poiché potrebbe esserci un rischio elevato che questo accada di nuovo. Gli inibitori sono anticorpi inibenti verso il fattore VIII che riducono l'efficacia di ADVATE nel prevenire e controllare l'emorragia. Lo sviluppo degli inibitori è una complicanza ben nota nel trattamento dell'emofilia A. Nel caso in cui l'emorragia non venga controllata con l'uso di ADVATE, informi il medico immediatamente.

Esiste un rischio, sebbene raro, che lei sviluppi una reazione anafilattica (una reazione allergica grave e improvvisa) verso ADVATE. È opportuno che riconosca i segni precoci di tali reazioni allergiche, che includono: eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi), prurito generalizzato, edema delle labbra e della lingua, difficoltà respiratoria, affanno, oppressione al petto, senso di malessere e capogiri. Tali sintomi possono costituire un segnale precoce di shock anafilattico, le cui manifestazioni possono includere anche senso estremo di capogiri, perdita della coscienza e estrema difficoltà respiratoria.

Se uno qualsiasi di questi sintomi si manifestano, interrompa immediatamente l'iniezione/infusione del medicinale e consulti il medico. In caso di sintomi gravi, inclusa la difficoltà a respirare e svenimenti (o sensazione di mancamento) è necessario un pronto intervento di emergenza.

Se ha un catetere (dispositivo di accesso venoso centrale) attraverso il quale questo medicinale può essere somministrato nel flusso sanguigno, può correre il rischio di sviluppare infezioni o coaguli di sangue correlati a catetere.

Se soffre di patologie cardiache, informi il medico, poiché il rischio di complicazioni legate alla coagulazione del sangue è maggiore.

Pazienti che sviluppano inibitori del fattore VIII

La formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Gli inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se ADVATE non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

#### Bambini e adolescenti

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini (da 0 a 18 anni di età).

#### Altri medicinali e ADVATE

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

#### Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

#### Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ADVATE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare o usare macchinari.

#### **ADVATE** contiene sodio

Questo medicinale contiene 10 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale allo 0,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

#### **ADVATE** contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino equivalente a 0,1 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se lei o il suo bambino ha allergie note.

#### 3. Come usare ADVATE

Il trattamento con ADVATE deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento di pazienti con emofilia A.

Il medico determinerà la dose di ADVATE (in unità internazionali o U.I.) a seconda delle condizioni fisiche e del peso corporeo, e se viene utilizzato per la prevenzione o il trattamento dell'emorragia. La frequenza della somministrazione dipenderà dalla valutazione dell'efficacia di ADVATE nel suo caso. Generalmente, la terapia sostitutiva con ADVATE dura per tutta la vita.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

#### Prevenzione delle emorragie

La dose usuale di octocog alfa è tra 20 UI e 40 UI per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2-3 giorni. Tuttavia, in alcuni casi, soprattutto per i pazienti più giovani, possono essere necessari iniezioni più frequenti o dosi maggiori.

#### Trattamento delle emorragie

La dose di octocog alfa è calcolata in base al peso corporeo e ai livelli di fattore VIII che devono essere raggiunti. I livelli ottimali di fattore VIII dipenderanno dalla gravità e dalla sede dell'emorragia.

DOSE (UI) = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (% del normale) x 0,5

Se ha l'impressione che l'effetto di ADVATE sia insufficiente, consulti il medico.

Il medico eseguirà adeguati test di laboratorio per garantire che abbia adeguati livelli di fattore VIII. Ciò è particolarmente importante se deve sottoporsi ad interventi chirurgici maggiori.

#### Uso nei bambini e negli adolescenti

Per il trattamento delle emorragie, la dose nei bambini non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la prevenzione delle emorragie nei bambini al di sotto dei 6 anni di età, si raccomandano dosi da 20 a 50 UI per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana. La somministrazione di ADVATE nei bambini (per via endovenosa) non differisce dalla somministrazione negli adulti. Per consentire le frequenti infusioni dei prodotti del fattore VIII, potrebbe diventare necessario un dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD).

#### Come prendere ADVATE

ADVATE viene generalmente iniettato in vena (per via endovenosa) da un medico o un infermiere. Lei stesso o qualcun'altro potrebbe praticare l'iniezione di ADVATE, ma solo dopo aver ricevuto un adeguato addestramento. Istruzioni dettagliate per la auto-somministrazione sono riportate alla fine di questo foglio illustrativo.

#### Se usa ADVATE più di quanto deve

Usi ADVATE seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Se assume una dose di ADVATE maggiore di quella raccomandata, informi il medico appena possibile.

#### Se dimentica di usare ADVATE

Non si inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Proceda con l'iniezione successiva come programmato e continui come consigliato dal medico.

#### Se interrompe il trattamento con ADVATE

Non interrompa l'assunzione di ADVATE senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In caso di **reazioni allergiche** (anafilattiche) **gravi e improvvise**, **deve interrompere immediatamente l'iniezione**. Deve **contattare il medico immediatamente** se avverte uno dei seguenti sintomi precoci di reazioni allergiche):

- eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi) e prurito generalizzato,
- edema delle labbra e della lingua,
- difficoltà respiratoria, respirazione sibilante, oppressione al petto,
- sensazione generale di malessere,
- capogiri, perdita della coscienza.

Sintomi gravi, come difficoltà a respirare e svenimenti (sensazione di mancamento), necessitano di un tempestivo trattamento di emergenza.

Per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII, la formazione di anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) può essere molto comune (più di 1 persona su 10); tuttavia, nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento) il rischio è non comune (meno di 1 persona su 100). Se ciò accade il medicinale suo o di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potreste riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10) Inibitori del fattore VIII (per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII).

**Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10) Cefalea e febbre.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Inibitori del fattore VIII (per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento)), capogiri, influenza, svenimento, battito cardiaco anormale, rigonfiamenti arrossati e pruriginosi sulla pelle, fastidio al torace, formazione di lividi in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, prurito, aumento della sudorazione, sapore insolito in bocca, vampate, emicrania, compromissione della memoria, brividi, diarrea, nausea, vomito, affanno respiratorio, mal di gola, livido, tremore, livello del fattore VIII della coagulazione ridotto, complicazioni o formazione di lividi dopo procedure mediche, sensazione di anormalità, infezione

dei vasi linfatici, sbiancamento della cute, infiammazione degli occhi, esantema, gonfiore dei piedi e delle gambe, diminuzione della parte corpuscolata del sangue (ematocrito), aumento di un tipo di globuli bianchi (monociti) e dolore ai quadranti superiori dell'addome o nella parte inferiore del torace.

#### Correlati alla chirurgia

Infezione da catetere, diminuzione dell'ematocrito, edema degli arti e delle articolazioni, prolungata emorragia dopo la rimozione del drenaggio, diminuzione del livello di fattore VIII ed ematoma post-operatorio.

Correlati ai dispositivi per accesso venoso centrale (CVAD)

Infezione da catetere, infezione sistemica e coagulo sanguigno locale in sede di catetere.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere calcolata sulla base dei dati disponibili)

Reazioni potenzialmente a rischio per la vita (anafilassi) e altre reazioni allergiche (ipersensibilità), disturbi generali (stanchezza, mancanza di energia).

#### Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Oltre allo sviluppo di inibitori nei pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e alle complicazioni correlate a catetere, nel corso degli studi clinici non sono state osservate differenze di effetti indesiderati specifiche dell'età.

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### 5. Come conservare ADVATE

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2  $^{\circ}$ C – 8  $^{\circ}$ C). Non congelare.

Durante il periodo di validità il blister con il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. In tal caso, il medicinale scade al termine di questo periodo di 6 mesi o alla data di scadenza stampata sul blister, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Registri il termine del periodo di conservazione di 6 mesi a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il medicinale non può più essere conservato in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente.

Tenere il blister con il prodotto nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale è monouso. Smaltisca adeguatamente i residui non utilizzati.

Utilizzi il prodotto immediatamente dopo la completa solubilizzazione della polvere liofilizzata.

Non refrigerare la soluzione dopo la preparazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **Cosa contiene ADVATE**

- Il principio attivo è octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante). Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 o 3 000 U.I. di octocog alfa.
- Gli altri componenti sono mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433) e glutatione (ridotto). Vedere il paragrafo 2 "ADVATE contiene sodio" e "ADVATE contiene polisorbato 80".
- Il flaconcino di solvente contiene 5 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili.

#### Descrizione dell'aspetto di ADVATE e contenuto della confezione

ADVATE è una polvere friabile di colore bianco o biancastro. Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei.

#### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Takeda Manufacturing Austria AG Industriestrasse 67 A-1221 Vienna Austria

#### **Produttori**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +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

#### Lietuva

Takeda, UAB Tel: +370 521 09 070 medinfoEMEA@takeda.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +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: +49 (0)800 825 3325 medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti** 

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669

medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ Τηλ: +30 210 6387800 medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A. Tel: +34 917 90 42 22 medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS Tél: + 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 ehf. 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 Tηλ: +357 22866000 admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA Tel: +371 67840082 medinfoEMEA@takeda.com 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 Farmacêuticos Portugal, Lda. Tel: + 351 21 120 1457 medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL Tel: +40 21 335 03 91 medinfoEMEA@takeda.com

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <a href="https://www.ema.europa.eu">https://www.ema.europa.eu</a>.

#### Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

ADVATE non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

Si raccomanda vivamente che ogni volta che si somministra ADVATE, il nome e il numero di lotto del prodotto vengano registrati.

#### Istruzioni per la ricostituzione della soluzione

- Non usare il prodotto dopo la data di scadenza indicata sulle etichette e sul cartone.
- Non usare il prodotto se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.
- Non conservare in frigorifero la soluzione dopo la preparazione.
- 1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero portare il blister sigillato (contenente i flaconcini di polvere e solvente preassemblati con il sistema per la ricostituzione) fuori dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente (tra 15 °C-25 °C).
- 2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone e acqua calda.
- 3. Aprire la confezione di ADVATE togliendo la parte superiore. Rimuovere il sistema BAXJECT III dal blister.
- 4. Porre ADVATE su una superficie piatta con sopra il flaconcino del solvente (Fig. 1). Sul flaconcino del solvente è presente una striscia blu. Non rimuovere il tappo blu fino all'istruzione in tal senso in un passaggio successivo.
- 5. Tenendo ADVATE nel sistema BAXJECT III con una mano, premere con decisione il flaconcino del solvente con l'altra mano fino a quando il sistema non sia completamente rientrato e il solvente scorra nel flaconcino di ADVATE (Fig. 2). Non capovolgere il sistema fino al termine del trasferimento.
- 6. Verificare che il trasferimento del solvente sia stato completato. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza (Fig. 3). Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto di discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Figura 1



Figura 2

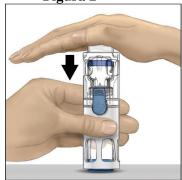


Figura 3



#### Istruzioni per l'iniezione

Durante la somministrazione è necessario utilizzare una tecnica asettica. Per la somministrazione utilizzare una siringa luer-lock.

#### Nota importante:

- Non tentare di praticare l'iniezione a meno che non si siano ricevute specifiche istruzioni da parte di personale medico o infermieristico.
- Controllare la soluzione per la presenza di materiali non disciolti o per eventuale colorazione anomala (la soluzione deve essere limpida, incolore e priva di corpi estranei).
   Non utilizzare ADVATE se la soluzione non è completamente limpida o non completamente disciolta.
- 1. Rimuovere il cappuccio blu dal sistema BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa**. Collegare la siringa al sistema BAXJECT III.
- 2. Capovolgere il sistema (il flaconcino con la soluzione ricostituita deve essere sopra). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.
- 3. Scollegare la siringa.
- 4. Collegare l'ago a farfalla alla siringa e iniettare la soluzione ricostituita in una vena. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente senza superare i 10 mL al minuto. (vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- 5. Smaltire adeguatamente i residui non utilizzati.

\_\_\_\_\_

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

#### **Trattamento**

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica determinati (in % o in UI/dL) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente. La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia.

La dose e la frequenza della somministrazione devono essere adattate alla risposta clinica per ogni singolo caso. In certe circostanze (ad esempio, presenza di un inibitore a basso titolo) possono essere necessarie dosi maggiori di quelle calcolate usando la formula.

Tabella 1. Definizione del dosaggio negli episodi di sanguinamento e negli interventi chirurgici

Gravità	Livello di Fattore VIII	Frequenza delle somministrazioni
dell'emorragia/tipo di	richiesto (%)	(h)/durata della terapia (gg)
intervento chirurgico	o (UI/dL)	
Emorragie		
Emartro in fase precoce, emorragie intramuscolari o del cavo orale.	20-40	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per almeno 1 giorno, fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Emartri più estesi, emorragie intramuscolari o ematomi.	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per 3-4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita.	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-12 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino alla risoluzione dell'evento.
Interventi chirurgici		

Minori Incluse le estrazioni dentarie.	30-60	Ogni 24 ore (12-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni), per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Maggiori	80-100 (pre- e post-intervento)	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del fattore VIII a valori compresi tra il 30-60% (UI/dL).

#### **Profilassi**

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

#### Popolazione pediatrica

Per il trattamento al bisogno, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20–50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3–4 volte alla settimana.

#### Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

ADVATE 250 UI/2 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 500 UI/2 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 1 000 UI/2 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 1 500 UI/2 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile

octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante)

## Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

- 1. Cos'è ADVATE e a che cosa serve
- 2. Cosa deve sapere prima di usare ADVATE
- 3. Come usare ADVATE
- 4. Possibili effetti indesiderati
- 5. Come conservare ADVATE
- 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è ADVATE e a che cosa serve

ADVATE contiene la sostanza attiva octocog alfa, fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. Il fattore VIII è necessario per il sangue per formare il coagulo e per bloccare l'emorragia. Nei soggetti affetti da emofilia A (carenza congenita di fattore VIII), questo è mancante o non funziona correttamente.

ADVATE viene utilizzato per il trattamento e la prevenzione dell'emorragia in pazienti di tutte le fasce di età con emofilia A (un disturbo emorragico ereditario causato dalla carenza di fattore VIII).

ADVATE viene preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina umana o animale durante l'intero processo di produzione.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare ADVATE

#### Non usi ADVATE

- se è allergico a octocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componentidi questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico alle proteine del topo o del criceto.

In caso di dubbi, consulti il medico.

#### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare ADVATE. Deve informare il medico se è stato precedentemente trattato con medicinali a base di fattore VIII, specialmente se ha sviluppato degli inibitori, poiché potrebbe esserci un rischio elevato che questo accada di nuovo. Gli inibitori sono anticorpi inibenti

verso il fattore VIII che riducono l'efficacia di ADVATE nel prevenire e controllare l'emorragia. Lo sviluppo degli inibitori è una complicanza ben nota nel trattamento dell'emofilia A. Nel caso in cui l'emorragia non venga controllata con l'uso di ADVATE, informi il medico immediatamente.

Esiste un rischio, sebbene raro, che lei sviluppi una reazione anafilattica (una reazione allergica grave e improvvisa) verso ADVATE. È opportuno che riconosca i segni precoci di tali reazioni allergiche, che includono: eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi), prurito generalizzato, edema delle labbra e della lingua, difficoltà respiratoria, affanno, oppressione al petto, senso di malessere e capogiri. Tali sintomi possono costituire un segnale precoce di shock anafilattico, le cui manifestazioni possono includere anche senso estremo di capogiri, perdita della coscienza e estrema difficoltà respiratoria.

Se uno qualsiasi di questi sintomi si manifestano, interrompa immediatamente l'iniezione/infusione del medicinale e consulti il medico. In caso di sintomi gravi, inclusa la difficoltà a respirare e svenimenti (o sensazione di mancamento) è necessario un pronto intervento di emergenza.

Se ha un catetere (dispositivo di accesso venoso centrale) attraverso il quale questo medicinale può essere somministrato nel flusso sanguigno, può correre il rischio di sviluppare infezioni o coaguli di sangue correlati a catetere.

Se soffre di patologie cardiache, informi il medico, poiché il rischio di complicazioni legate alla coagulazione del sangue è maggiore.

#### Pazienti che sviluppano inibitori del fattore VIII

La formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Gli inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se ADVATE non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

#### Bambini e adolescenti

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini (da 0 a 18 anni di età).

#### Altri medicinali e ADVATE

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

#### Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

#### Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ADVATE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare o usare macchinari.

#### **ADVATE** contiene sodio

Questo medicinale contiene 10 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale allo 0,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

#### **ADVATE** contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino equivalente a 0,25 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se lei o il suo bambino ha allergie note.

#### Somministrazione errata di ADVATE

Si deve evitare la somministrazione errata (iniezione nell'arteria o al di fuori della vena), perché può provocare lievi reazioni a breve termine a livello della sede di iniezione, come contusione e arrossamento.

#### 3. Come usare ADVATE

Il trattamento con ADVATE deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento di pazienti con emofilia A.

Il medico determinerà la dose di ADVATE (in unità internazionali o U.I.) a seconda delle condizioni fisiche e del peso corporeo, e se viene utilizzato per la prevenzione o il trattamento dell'emorragia. La frequenza della somministrazione dipenderà dalla valutazione dell'efficacia di ADVATE nel suo caso. Generalmente, la terapia sostitutiva con ADVATE dura per tutta la vita.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

#### Prevenzione delle emorragie

La dose usuale di octocog alfa è tra 20 UI e 40 UI per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2-3 giorni. Tuttavia, in alcuni casi, soprattutto per i pazienti più giovani, possono essere necessari iniezioni più frequenti o dosi maggiori.

#### Trattamento delle emorragie

La dose di octocog alfa è calcolata in base al peso corporeo e ai livelli di fattore VIII che devono essere raggiunti. I livelli ottimali di fattore VIII dipenderanno dalla gravità e dalla sede dell'emorragia.

DOSE (UI) = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (% del normale) x 0,5

Se ha l'impressione che l'effetto di ADVATE sia insufficiente, consulti il medico.

Il medico eseguirà adeguati test di laboratorio per garantire che abbia adeguati livelli di fattore VIII. Ciò è particolarmente importante se deve sottoporsi ad interventi chirurgici maggiori.

#### Uso nei bambini e negli adolescenti

Per il trattamento delle emorragie, la dose nei bambini non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la prevenzione delle emorragie nei bambini al di sotto dei 6 anni di età, si raccomandano dosi da 20 a 50 UI per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana. La somministrazione di ADVATE nei bambini (per via endovenosa) non differisce dalla somministrazione negli adulti. Per consentire le frequenti infusioni dei prodotti del fattore VIII, potrebbe diventare necessario un dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD).

A causa della diminuzione del volume di iniezione per ADVATE ricostituito in 2 mL, risulta ulteriormente ridotto il tempo disponibile per reagire a reazioni di ipersensibilità durante

un'iniezione. Pertanto, si consiglia di porre particolare attenzione durante l'iniezione di ADVATE ricostituito in 2 mL, soprattutto nei pazienti pediatrici.

#### **Come prendere ADVATE**

ADVATE viene generalmente iniettato in vena (per via endovenosa) da un medico o un infermiere. Lei stesso o qualcun'altro potrebbe praticare l'iniezione di ADVATE, ma solo dopo aver ricevuto un adeguato addestramento. Istruzioni dettagliate per la auto-somministrazione sono riportate alla fine di questo foglio illustrativo.

#### Se usa ADVATE più di quanto deve

Usi ADVATE seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Se assume una dose di ADVATE maggiore di quella raccomandata, informi il medico appena possibile.

#### Se dimentica di usare ADVATE

Non si inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Proceda con l'iniezione successiva come programmato e continui come consigliato dal medico.

#### Se interrompe il trattamento con ADVATE

Non interrompa l'assunzione di ADVATE senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In caso di **reazioni allergiche** (anafilattiche) **gravi e improvvise**, **deve interrompere immediatamente l'iniezione**. Deve **contattare il medico immediatamente** se avverte uno dei seguenti sintomi precoci di reazioni allergiche):

- eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi) e prurito generalizzato,
- edema delle labbra e della lingua,
- difficoltà respiratoria, respirazione sibilante, oppressione al petto,
- sensazione generale di malessere,
- capogiri, perdita della coscienza.

Sintomi gravi, come difficoltà a respirare e svenimenti (sensazione di mancamento), necessitano di un tempestivo trattamento di emergenza.

Per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII, la formazione di anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) può essere molto comune (più di 1 persona su 10); tuttavia, nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento) il rischio è non comune (meno di 1 persona su 100). Se ciò accade il medicinale suo o di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potreste riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10) Inibitori del fattore VIII (per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII). **Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10) Cefalea e febbre.

**Effetti indesiderati non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Inibitori del fattore VIII (per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento)), capogiri, influenza, svenimento, battito cardiaco anormale, rigonfiamenti arrossati e pruriginosi sulla pelle, fastidio al torace, formazione di lividi in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, prurito, aumento della sudorazione, sapore insolito in bocca, vampate, emicrania, compromissione della memoria, brividi, diarrea, nausea, vomito, affanno respiratorio, mal di gola, livido, tremore, livello del fattore VIII della coagulazione ridotto, complicazioni o formazione di lividi dopo procedure mediche, sensazione di anormalità, infezione dei vasi linfatici, sbiancamento della cute, infiammazione degli occhi, esantema, gonfiore dei piedi e delle gambe, diminuzione della parte corpuscolata del sangue (ematocrito), aumento di un tipo di globuli bianchi (monociti) e dolore ai quadranti superiori dell'addome o nella parte inferiore del torace.

### Correlati alla chirurgia

Infezione da catetere, diminuzione dell'ematocrito, edema degli arti e delle articolazioni, prolungata emorragia dopo la rimozione del drenaggio, diminuzione del livello di fattore VIII ed ematoma post-operatorio.

Correlati ai dispositivi per accesso venoso centrale (CVAD)

Infezione da catetere, infezione sistemica e coagulo sanguigno locale in sede di catetere.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere calcolata sulla base dei dati disponibili)

Reazioni potenzialmente a rischio per la vita (anafilassi) e altre reazioni allergiche (ipersensibilità), disturbi generali (stanchezza, mancanza di energia).

# Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Oltre allo sviluppo di inibitori nei pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e alle complicazioni correlate a catetere, nel corso degli studi clinici non sono state osservate differenze di effetti indesiderati specifiche dell'età.

### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### 5. Come conservare ADVATE

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Durante il periodo di validità il flaconcino di polvere può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. In tal caso, il medicinale scade al termine di questo periodo di 6 mesi o alla data di scadenza stampata sul flaconcino del prodotto, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Registri il termine del

periodo di conservazione di 6 mesi a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il medicinale non può più essere conservato in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale è monouso. Smaltisca adeguatamente i residui non utilizzati.

Utilizzi il prodotto immediatamente dopo la completa solubilizzazione della polvere liofilizzata.

Non refrigerare la soluzione dopo la preparazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene ADVATE

- Il principio attivo è octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante). Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 250, 500, 1 000 o 1 500 U.I. di octocog alfa.
- Gli altri componenti sono mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433) e glutatione (ridotto). Vedere il paragrafo 2 "ADVATE contiene sodio" e "ADVATE contiene polisorbato 80".
- Il flaconcino di solvente contiene 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili.

# Descrizione dell'aspetto di ADVATE e contenuto della confezione

ADVATE è una polvere friabile di colore bianco o biancastro. Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Ciascuna confezione contiene un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II).

# Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Takeda Manufacturing Austria AG Industriestrasse 67 A-1221 Vienna Austria

#### **Produttori**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com

#### България

Такеда България ЕООД Тел.: +359 2 958 27 36 medinfoEMEA@takeda.com

### Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

# Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com

# Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. Tel: + 420 234 722 722 medinfoEMEA@takeda.com

### **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 OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

#### Ελλάδα

Takeda  $E\Lambda\Lambda A\Sigma$  AE  $T\eta\lambda$ : +30 210 6387800 medinfoEMEA@takeda.com

### España

Takeda Farmacéutica España, S.A. Tel: +34 917 90 42 22 medinfoEMEA@takeda.com

## France

Takeda France SAS Tél: + 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 ehf. 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

### 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 Farmacêuticos Portugal, Lda. Tel: + 351 21 120 1457 medinfoEMEA@takeda.com

### România

Takeda Pharmaceuticals SRL Tel: +40 21 335 03 91 medinfoEMEA@takeda.com

### 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

Tηλ: +357 22866000 admin@protoncy.com

Takeda Pharma AB Tel: 020 795 079 medinfoEMEA@takeda.com

# Latvija

Takeda Latvia SIA Tel: +371 67840082 medinfoEMEA@takeda.com

# Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <a href="https://www.ema.europa.eu">https://www.ema.europa.eu</a>.

### Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

Durante la preparazione della soluzione e la somministrazione è necessario utilizzare una tecnica asettica.

Usare solo acqua per preparazioni iniettabili e i dispositivi per la ricostituzione e la preparazione forniti in ciascuna confezione di ADVATE. ADVATE non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

Si raccomanda vivamente che ogni volta che si somministra ADVATE, il nome e il numero di lotto del prodotto vengano registrati.

# Istruzioni per la ricostituzione della soluzione

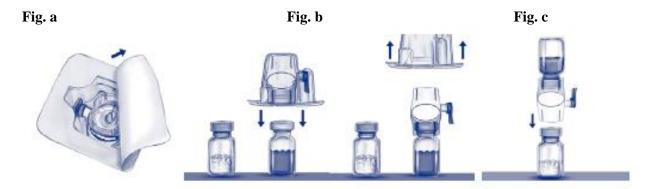
- Non usare il prodotto dopo la data di scadenza indicata sulle etichette e sul cartone.
- Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di

deterioramento, come indicato dal simbolo:



- Non conservare in frigorifero la soluzione dopo la preparazione.
- 1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero portare sia ADVATE polvere liofilizzata e sia il flaconcino solvente fuori dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente (tra 15-25 °C).
- 2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone ed acqua calda.
- 3. Togliere i tappi dai flaconi della polvere liofilizzata e del solvente.
- 4. Pulire i tappi con i batuffoli di cotone imbevuto di alcol. Porre i flaconi su una superficie piatta pulita.
- 5. Aprire la confezione di Baxject II togliendo la parte superiore evitando di toccare l'interno (Fig. a). Non rimuovere il dispositivo dalla confezione. Non usare il prodotto nel caso in cui il dispositivo BAXJECT II, il suo sistema sterile di barriera o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento.
- 6. Capovolgere la scatola, inserire il puntale in plastica trasparente attraverso il tappo del solvente. Afferrare il bordo della scatola e sfilarla liberando il dispositivo BAXJECT II (Fig. b). Non rimuovere il tappo blu dal dispositivo BAXJECT II.
- 7. Per la ricostituzione utilizzare solo l'acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili e il dispositivo per la ricostituzione contenuto nella confezione. Tenendo il BAXJECT II collegato al flaconcino del solvente, capovolgere il sistema in modo che il flaconcino del solvente si venga a trovare sopra il dispositivo. Inserire il puntale in plastica bianco attraverso il tappo del flaconcino di polvere di ADVATE. Il solvente verrà aspirato all'interno del flaconcino di polvere di ADVATE (Fig. c).
- 8. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza. Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà

attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di corpi estranei.

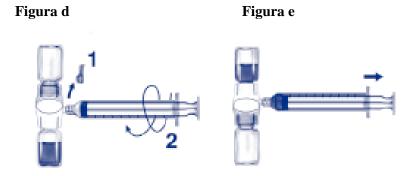


## Istruzioni per l'iniezione

Per la somministrazione utilizzare una siringa luer-lock.

### *Nota importante*:

- Non tentare di praticare l'iniezione a meno che non si siano ricevute specifiche istruzioni da parte di personale medico o infermieristico.
- Controllare la soluzione per la presenza di materiali non disciolti o per eventuale colorazione anomala (la soluzione deve essere limpida, incolore e priva di corpi estranei).
   Non utilizzare ADVATE se la soluzione non è completamente limpida o non completamente disciolta.
- 1. Rimuovere il cappuccio blu da BAXJECT II. **Non far entrare aria nella siringa**. Collegare la siringa a BAXJECT II (Fig. d).
- 2. Capovolgere il sistema (il flaconcino con la soluzione ricostituita deve essere sopra). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente (Fig. e).
- 3. Scollegare la siringa.
- 4. Collegare l'ago a farfalla alla siringa e iniettare la soluzione ricostituita in una vena. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente senza superare i 10 mL al minuto. (vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- 5. Smaltire adeguatamente i residui non utilizzati.



Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

#### **Trattamento**

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica determinati (in % o in UI/dL) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente. La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia.

La dose e la frequenza della somministrazione devono essere adattate alla risposta clinica per ogni singolo caso. In certe circostanze (ad esempio, presenza di un inibitore a basso titolo) possono essere necessarie dosi maggiori di quelle calcolate usando la formula.

Tabella 1. Definizione del dosaggio negli episodi di sanguinamento e negli interventi chirurgici

Gravità	Livello di Fattore VIII	Frequenza delle somministrazioni
dell'emorragia/tipo di	richiesto (%)	(h)/durata della terapia (gg)
intervento chirurgico	o (UI/dL)	
Emorragie Emartro in fase precoce, emorragie intramuscolari o del cavo orale.	20-40	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per almeno 1 giorno, fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Emartri più estesi, emorragie intramuscolari o ematomi.	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per 3-4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita.	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-12 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino alla risoluzione dell'evento.
Interventi chirurgici		
Minori Incluse le estrazioni dentarie.	30-60	Ogni 24 ore (12-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni), per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Maggiori	80-100 (pre- e post-intervento)	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del fattore VIII a valori compresi tra il 30-60% (UI/dL).

### Profilassi

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

# Popolazione pediatrica

Per il trattamento al bisogno, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20–50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3–4 volte alla settimana.

# Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

ADVATE 250 UI/2 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 500 UI/2 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 1 000 UI/2 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile ADVATE 1 500 UI/2 mL Polvere e solvente per soluzione iniettabile

octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante)

# Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

# Contenuto di questo foglio

- 1. Cos'è ADVATE e a che cosa serve
- 2. Cosa deve sapere prima di usare ADVATE
- 3. Come usare ADVATE
- 4. Possibili effetti indesiderati
- 5. Come conservare ADVATE
- 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

# 1. Cos'è ADVATE e a che cosa serve

ADVATE contiene la sostanza attiva octocog alfa, fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. Il fattore VIII è necessario per il sangue per formare il coagulo e per bloccare l'emorragia. Nei soggetti affetti da emofilia A (carenza congenita di fattore VIII), questo è mancante o non funziona correttamente.

ADVATE viene utilizzato per il trattamento e la prevenzione dell'emorragia in pazienti di tutte le fasce di età con emofilia A (un disturbo emorragico ereditario causato dalla carenza di fattore VIII).

ADVATE viene preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina umana o animale durante l'intero processo di produzione.

# 2. Cosa deve sapere prima di usare ADVATE

#### Non usi ADVATE

- se è allergico a octocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componentidi questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico alle proteine del topo o del criceto.

In caso di dubbi, consulti il medico.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare ADVATE. Deve informare il medico se è stato precedentemente trattato con medicinali a base di fattore VIII, specialmente se ha sviluppato degli inibitori, poiché potrebbe esserci un rischio elevato che questo accada di nuovo. Gli inibitori sono anticorpi inibenti

verso il fattore VIII che riducono l'efficacia di ADVATE nel prevenire e controllare l'emorragia. Lo sviluppo degli inibitori è una complicanza ben nota nel trattamento dell'emofilia A. Nel caso in cui l'emorragia non venga controllata con l'uso di ADVATE, informi il medico immediatamente.

Esiste un rischio, sebbene raro, che lei sviluppi una reazione anafilattica (una reazione allergica grave e improvvisa) verso ADVATE. È opportuno che riconosca i segni precoci di tali reazioni allergiche, che includono: eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi), prurito generalizzato, edema delle labbra e della lingua, difficoltà respiratoria, affanno, oppressione al petto, senso di malessere e capogiri. Tali sintomi possono costituire un segnale precoce di shock anafilattico, le cui manifestazioni possono includere anche senso estremo di capogiri, perdita della coscienza e estrema difficoltà respiratoria.

Se uno qualsiasi di questi sintomi si manifestano, interrompa immediatamente l'iniezione/infusione del medicinale e consulti il medico. In caso di sintomi gravi, inclusa la difficoltà a respirare e svenimenti (o sensazione di mancamento) è necessario un pronto intervento di emergenza.

Se ha un catetere (dispositivo di accesso venoso centrale) attraverso il quale questo medicinale può essere somministrato nel flusso sanguigno, può correre il rischio di sviluppare infezioni o coaguli di sangue correlati a catetere.

Se soffre di patologie cardiache, informi il medico, poiché il rischio di complicazioni legate alla coagulazione del sangue è maggiore.

### Pazienti che sviluppano inibitori del fattore VIII

La formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Gli inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se ADVATE non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

# Bambini e adolescenti

Le avvertenze e le precauzioni riportate si applicano sia agli adulti che ai bambini (da 0 a 18 anni di età).

### Altri medicinali e ADVATE

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

#### Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

### Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ADVATE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare o usare macchinari.

### **ADVATE** contiene sodio

Questo medicinale contiene 10 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale allo 0,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

### **ADVATE** contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino equivalente a 0,25 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se lei o il suo bambino ha allergie note.

### Somministrazione errata di ADVATE

Si deve evitare la somministrazione errata (iniezione nell'arteria o al di fuori della vena), perché può provocare lievi reazioni a breve termine a livello della sede di iniezione, come contusione e arrossamento.

#### 3. Come usare ADVATE

Il trattamento con ADVATE deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento di pazienti con emofilia A.

Il medico determinerà la dose di ADVATE (in unità internazionali o U.I.) a seconda delle condizioni fisiche e del peso corporeo, e se viene utilizzato per la prevenzione o il trattamento dell'emorragia. La frequenza della somministrazione dipenderà dalla valutazione dell'efficacia di ADVATE nel suo caso. Generalmente, la terapia sostitutiva con ADVATE dura per tutta la vita.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

# Prevenzione delle emorragie

La dose usuale di octocog alfa è tra 20 UI e 40 UI per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2-3 giorni. Tuttavia, in alcuni casi, soprattutto per i pazienti più giovani, possono essere necessari iniezioni più frequenti o dosi maggiori.

### Trattamento delle emorragie

La dose di octocog alfa è calcolata in base al peso corporeo e ai livelli di fattore VIII che devono essere raggiunti. I livelli ottimali di fattore VIII dipenderanno dalla gravità e dalla sede dell'emorragia.

DOSE (UI) = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (% del normale) x 0,5

Se ha l'impressione che l'effetto di ADVATE sia insufficiente, consulti il medico.

Il medico eseguirà adeguati test di laboratorio per garantire che abbia adeguati livelli di fattore VIII. Ciò è particolarmente importante se deve sottoporsi ad interventi chirurgici maggiori.

# Uso nei bambini e negli adolescenti

Per il trattamento delle emorragie, la dose nei bambini non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la prevenzione delle emorragie nei bambini al di sotto dei 6 anni di età, si raccomandano dosi da 20 a 50 UI per kg di peso corporeo, 3-4 volte alla settimana. La somministrazione di ADVATE nei bambini (per via endovenosa) non differisce dalla somministrazione negli adulti. Per consentire le frequenti infusioni dei prodotti del fattore VIII, potrebbe diventare necessario un dispositivo per accesso venoso centrale (CVAD).

A causa della diminuzione del volume di iniezione per ADVATE ricostituito in 2 mL, risulta ulteriormente ridotto il tempo disponibile per reagire a reazioni di ipersensibilità durante

un'iniezione. Pertanto, si consiglia di porre particolare attenzione durante l'iniezione di ADVATE ricostituito in 2 mL, soprattutto nei pazienti pediatrici.

## **Come prendere ADVATE**

ADVATE viene generalmente iniettato in vena (per via endovenosa) da un medico o un infermiere. Lei stesso o qualcun'altro potrebbe praticare l'iniezione di ADVATE, ma solo dopo aver ricevuto un adeguato addestramento. Istruzioni dettagliate per la auto-somministrazione sono riportate alla fine di questo foglio illustrativo.

# Se usa ADVATE più di quanto deve

Usi ADVATE seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Se assume una dose di ADVATE maggiore di quella raccomandata, informi il medico appena possibile.

# Se dimentica di usare ADVATE

Non si inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Proceda con l'iniezione successiva come programmato e continui come consigliato dal medico.

## Se interrompe il trattamento con ADVATE

Non interrompa l'assunzione di ADVATE senza aver prima consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In caso di **reazioni allergiche** (anafilattiche) **gravi e improvvise**, **deve interrompere immediatamente l'iniezione**. Deve **contattare il medico immediatamente** se avverte uno dei seguenti sintomi precoci di reazioni allergiche):

- eruzione cutanea, orticaria, bolle (ponfi) e prurito generalizzato,
- edema delle labbra e della lingua,
- difficoltà respiratoria, respirazione sibilante, oppressione al petto,
- sensazione generale di malessere,
- capogiri, perdita della coscienza.

Sintomi gravi, come difficoltà a respirare e svenimenti (sensazione di mancamento), necessitano di un tempestivo trattamento di emergenza.

Per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII, la formazione di anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) può essere molto comune (più di 1 persona su 10); tuttavia, nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento) il rischio è non comune (meno di 1 persona su 100). Se ciò accade il medicinale suo o di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potreste riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10) Inibitori del fattore VIII (per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII). **Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10) Cefalea e febbre.

# **Effetti indesiderati non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Inibitori del fattore VIII (per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento)), capogiri, influenza, svenimento, battito cardiaco anormale, rigonfiamenti arrossati e pruriginosi sulla pelle, fastidio al torace, formazione di lividi in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, prurito, aumento della sudorazione, sapore insolito in bocca, vampate, emicrania, compromissione della memoria, brividi, diarrea, nausea, vomito, affanno respiratorio, mal di gola, livido, tremore, livello del fattore VIII della coagulazione ridotto, complicazioni o formazione di lividi dopo procedure mediche, sensazione di anormalità, infezione dei vasi linfatici, sbiancamento della cute, infiammazione degli occhi, esantema, gonfiore dei piedi e delle gambe, diminuzione della parte corpuscolata del sangue (ematocrito), aumento di un tipo di globuli bianchi (monociti) e dolore ai quadranti superiori dell'addome o nella parte inferiore del torace.

### Correlati alla chirurgia

Infezione da catetere, diminuzione dell'ematocrito, edema degli arti e delle articolazioni, prolungata emorragia dopo la rimozione del drenaggio, diminuzione del livello di fattore VIII ed ematoma post-operatorio.

Correlati ai dispositivi per accesso venoso centrale (CVAD)

Infezione da catetere, infezione sistemica e coagulo sanguigno locale in sede di catetere.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere calcolata sulla base dei dati disponibili)

Reazioni potenzialmente a rischio per la vita (anafilassi) e altre reazioni allergiche (ipersensibilità), disturbi generali (stanchezza, mancanza di energia).

# Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Oltre allo sviluppo di inibitori nei pazienti pediatrici non trattati in precedenza (PUP) e alle complicazioni correlate a catetere, nel corso degli studi clinici non sono state osservate differenze di effetti indesiderati specifiche dell'età.

### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### 5. Come conservare ADVATE

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Durante il periodo di validità il blister con il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore a 6 mesi. In tal caso, il medicinale scade al termine di questo periodo di 6 mesi o alla data di scadenza stampata sul blister, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Registri il termine del periodo di conservazione di

6 mesi a temperatura ambiente sull'etichetta esterna. Il medicinale non può più essere conservato in frigorifero dopo la conservazione a temperatura ambiente.

Tenere il blister con il prodotto nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale è monouso. Smaltisca adeguatamente i residui non utilizzati.

Utilizzi il prodotto immediatamente dopo la completa solubilizzazione della polvere liofilizzata.

Non refrigerare la soluzione dopo la preparazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene ADVATE

- Il principio attivo è octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante). Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 250, 500, 1 000 o 1 500 U.I. di octocog alfa.
- Gli altri componenti sono mannitolo (E421), sodio cloruro, istidina, trealosio, calcio cloruro (E509), trometamolo, polisorbato 80 (E433) e glutatione (ridotto). Vedere il paragrafo 2 "ADVATE contiene sodio" e "ADVATE contiene polisorbato 80".
- Il flaconcino di solvente contiene 2 mL di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili.

# Descrizione dell'aspetto di ADVATE e contenuto della confezione

ADVATE è una polvere friabile di colore bianco o biancastro. Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore e priva di corpi estranei.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Takeda Manufacturing Austria AG Industriestrasse 67 A-1221 Vienna Austria

### **Produttori**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

# België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com

### България

Такеда България ЕООД Тел.: +359 2 958 27 36 medinfoEMEA@takeda.com

#### Lietuva

Takeda, UAB Tel: +370 521 09 070 medinfoEMEA@takeda.com

# Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com

# Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. Tel: + 420 234 722 722 medinfoEMEA@takeda.com

### **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 OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

#### Ελλάδα

Takeda  $E\Lambda\Lambda A\Sigma$  AE  $T\eta\lambda$ : +30 210 6387800 medinfoEMEA@takeda.com

### España

Takeda Farmacéutica España, S.A. Tel: +34 917 90 42 22 medinfoEMEA@takeda.com

## France

Takeda France SAS Tél: + 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 ehf. 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

# 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 Farmacêuticos Portugal, Lda. Tel: + 351 21 120 1457 medinfoEMEA@takeda.com

### România

Takeda Pharmaceuticals SRL Tel: +40 21 335 03 91 medinfoEMEA@takeda.com

### 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

Tηλ: +357 22866000 admin@protoncy.com

Takeda Pharma AB Tel: 020 795 079 medinfoEMEA@takeda.com

# Latvija

Takeda Latvia SIA Tel: +371 67840082 medinfoEMEA@takeda.com

# Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <a href="https://www.ema.europa.eu">https://www.ema.europa.eu</a>.

### Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

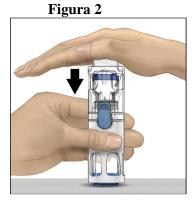
ADVATE non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi.

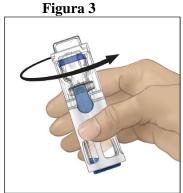
Si raccomanda vivamente che ogni volta che si somministra ADVATE, il nome e il numero di lotto del prodotto vengano registrati.

# Istruzioni per la ricostituzione della soluzione

- Non usare il prodotto dopo la data di scadenza indicata sulle etichette e sul cartone.
- Non usare il prodotto se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.
- Non conservare in frigorifero la soluzione dopo la preparazione.
- 1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero portare il blister sigillato (contenente i flaconcini di polvere e solvente preassemblati con il sistema per la ricostituzione) fuori dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente (tra 15 °C-25 °C).
- 2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone e acqua calda.
- 3. Aprire la confezione di ADVATE togliendo la parte superiore. Rimuovere il sistema BAXJECT III dal blister.
- 4. Porre ADVATE su una superficie piatta con sopra il flaconcino del solvente (Fig. 1). Sul flaconcino del solvente è presente una striscia blu. Non rimuovere il tappo blu fino all'istruzione in tal senso in un passaggio successivo.
- 5. Tenendo ADVATE nel sistema BAXJECT III con una mano, premere con decisione il flaconcino del solvente con l'altra mano fino a quando il sistema non sia completamente rientrato e il solvente scorra nel flaconcino di ADVATE (Fig. 2). Non capovolgere il sistema fino al termine del trasferimento.
- 6. Verificare che il trasferimento del solvente sia stato completato. Agitare delicatamente fino al discioglimento della sostanza (Fig. 3). Assicurarsi che la polvere di ADVATE sia disciolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto di discioglie rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di corpi estranei.

Figura 1





# Istruzioni per l'iniezione

Durante la somministrazione è necessario utilizzare una tecnica asettica. Per la somministrazione utilizzare una siringa luer-lock.

### Nota importante:

- Non tentare di praticare l'iniezione a meno che non si siano ricevute specifiche istruzioni da parte di personale medico o infermieristico.
- Controllare la soluzione per la presenza di materiali non disciolti o per eventuale colorazione anomala (la soluzione deve essere limpida, incolore e priva di corpi estranei).
   Non utilizzare ADVATE se la soluzione non è completamente limpida o non completamente disciolta.
- 1. Rimuovere il cappuccio blu dal sistema BAXJECT III. **Non far entrare aria nella siringa**. Collegare la siringa al sistema BAXJECT III.
- 2. Capovolgere il sistema (il flaconcino con la soluzione ricostituita deve essere sopra). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.
- 3. Scollegare la siringa.
- 4. Collegare l'ago a farfalla alla siringa e iniettare la soluzione ricostituita in una vena. La soluzione deve essere somministrata lentamente, ad una velocità determinata dal livello di confort del paziente senza superare i 10 mL al minuto. (vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- 5. Smaltire adeguatamente i residui non utilizzati.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

### **Trattamento**

Nell'eventualità dei seguenti episodi emorragici, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica determinati (in % o in UI/dL) rispetto ai livelli normali nel periodo corrispondente. La seguente tabella può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi emorragici ed in chirurgia.

La dose e la frequenza della somministrazione devono essere adattate alla risposta clinica per ogni singolo caso. In certe circostanze (ad esempio, presenza di un inibitore a basso titolo) possono essere necessarie dosi maggiori di quelle calcolate usando la formula.

Tabella 1. Definizione del dosaggio negli episodi di sanguinamento e negli interventi chirurgici

Gravità	Livello di Fattore VIII	Frequenza delle somministrazioni
dell'emorragia/tipo di	richiesto (%)	(h)/durata della terapia (gg)
intervento chirurgico	o (UI/dL)	
Emorragie		
Emartro in fase precoce, emorragie intramuscolari o del cavo orale.	20-40	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per almeno 1 giorno, fino a che, a cessazione del dolore, l'episodio emorragico sia risolto o si sia giunti a guarigione.
Emartri più estesi, emorragie intramuscolari o ematomi.	30-60	Ripetere l'iniezione ogni 12-24 ore (8-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) per 3-4 giorni o più, fino alla scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta.
Emorragie a rischio per la vita.	60-100	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-12 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino alla risoluzione dell'evento.
Interventi chirurgici		
Minori Incluse le estrazioni dentarie.	30-60	Ogni 24 ore (12-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni), per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Maggiori	80-100 (pre- e post-intervento)	Ripetere l'iniezione ogni 8-24 ore (6-24 ore per pazienti di età inferiore a 6 anni) fino al raggiungimento di una adeguata cicatrizzazione; successivamente continuare la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività del fattore VIII a valori compresi tra il 30-60% (UI/dL).

# <u>Profilassi</u>

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

# Popolazione pediatrica

Per il trattamento al bisogno, la dose nei pazienti pediatrici (da 0 a 18 anni di età) non differisce da quella dei pazienti adulti. Per la terapia profilattica nei pazienti al di sotto dei 6 anni di età, sono raccomandate dosi da 20–50 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, 3–4 volte alla settimana.