

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Alfa oktokogs (*Octocog alfa*), cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS) 250 SV/flakonā. Pēc izšķīdināšanas ADVATE satur aptuveni 50 SV/ml cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa oktokoga.

Iedarbības stiprumu (SV) nosaka, izmantojot Eiropas Farmakopejas hromogēnisko testu, ADVATE specifiskā aktivitāte ir aptuveni 4 520-11 300 SV/mg proteīnu. Alfa oktokogs (cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS)) ir attīrīts proteīns, kas satur 2332 aminoskābes. Tas ir ražots izmantojot ģenētiski pārveidotas Ķīnas kāmjū olnīcu šūnas. Izgatavojot šūnu kultivēšanas procesā, attīrīšanas gaitā vai galīgās zāļu formas izveidē netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes (eksogēni) plazmas proteīni.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Šīs zāles satur 0,45 mmol nātrija (10 mg) katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: balts vai gandrīz balts irdens pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu). ADVATE ir indicēts visām vecuma grupām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā, un nodrošinot pieejamu reanimācijas iespēju anafilaksijas gadījumā.

Devas

Devas un aizstājterapijas ilgums atkarīgs no VIII faktora trūkuma pakāpes, asiņošanas vietas un apjoma, kā arī no pacienta klīniskā stāvokļa.

VIII faktora vienību skaitu izsaka starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst VIII faktora zāļu PVO standartam. VIII faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentuāli (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu), vai SV (attiecībā pret VIII faktora plazmā starptautisko standartu).

Viena VIII faktora aktivitātes starptautiskā vienība (SV) atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normālas cilvēka plazmas.

Terapija pēc nepieciešamības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins izriet no empīriskā novērojuma, ka viena VIII faktora SV uz kg ķermeņa masas paaugstina VIII faktora aktivitāti plazmā par 2 SV/dl. Nepieciešamo devu nosaka, izmantojot šādu formulu:

$$\text{Nepieciešamais vienību daudzums (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\%)} \times 0,5$$

Turpmākas asiņošanas gadījumā VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto aktivitātes līmeni plazmā (% no normas jeb SV/dl) attiecīgajā periodā. 1. tabulas datus var izmantot, lai saņemtu norādījumus par devām asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā:

1. tabula. Devas asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā		
Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 – 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbspēju traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).

Ievadāmā deva un ievadīšanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Ārstēšanas kursa laikā vēlams noteikt VIII asinsreces faktora līmeni plazmā, lai varētu aprēķināt nepieciešamo devu un atkārtotu injekciju biežumu. Īpaši, ja tiek īstenota masīva ķirurģiskā iejaukšanās, ir noteikti jāveic precīza aizstājterapijas kontrole, nosakot VIII faktora aktivitāti plazmā. Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, sasniedzot dažādus tā atjaunošanās līmeņus *in vivo* un uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus.

Profilakse

Ilgstošai asiņošanas profilaksei pacientiem ar smagu A hemofiliju ieteicamā deva ir 20 – 40 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas ar 2 – 3 dienu starplaiku.

Pediatriskā populācija

Pediatrisku pacientu (0–18 gadu vecumā) deva terapijai pēc nepieciešamības neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā profilaktiskai terapijai.

Lietošanas veids

ADVATE jāievada intravenozi. Ja injekciju neveic veselības aprūpes speciālists, nepieciešama īpaša apmācība.

Ievadīšanas ātrums jāizvēlas tāds, lai pacientam tas būtu komfortabli, nepārsniedzot 10 ml/min.

Pēc sagatavošanas skāidums ir dzidrs, bezkrāsains, bez daļiņām, un tā pH ir 6,7–7,3.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai peles vai kāmjā proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, lietojot ADVATE. Zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnu. Ja rodas paaugstinātas jutības simptomi, pacientam jāzina, ka zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu. Pacienti jāinformē par pārmērīga jutīguma simptomu agrīnām pazīmēm, piemēram, niezi, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Anafilaktiskā šoka gadījumā jāveic standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti, un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties arī pēc pirmajām 100 iedarbības dienām.

Atkārtotas inhibitoru (zema titra) veidošanās gadījumi novēroti pēc viena VIII faktora produkta nomaiņas ar citu iepriekš ārstētiem pacientiem ar inhibitoru veidošanos anamnēzē pēc vairāk nekā 100 iedarbības dienām. Tāpēc pēc jebkuru zāļu nomaiņas ar citu ir ieteicams rūpīgi novērot visus pacientus, vai tiem neveidojas inhibitori.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori, kas pastāv īslaicīgi vai pastāvīgi saglabājas kā zema titra inhibitori, rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāveda ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

Ar katetru saistītas ārstēšanas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (central venous access device – CVAD), jāapsver ar CVAD saistītu komplikāciju risks, kas ietver lokālas infekcijas, bakterēmiju un trombozi katetra vietā.

Apsvērumi saistībā ar palīgvielām

Nātrijs

Šīs zāles satur 10 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu pacienta saikni ar zāļu sērijas numuru.

Pediatriskā populācija

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par ADVATE mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ar VIII faktoru nav veikti reprodukcijas pētījumi ar dzīvniekiem. Ņemot vērā to, ka A hemofilija sievietēm ir reti sastopama, nav pieejami dati par VIII faktora lietošanas pieredzi grūtniecības un zīdīšanas laikā. Tāpēc grūtniecības laikā un barojot bērnu ar krūti VIII faktors būtu lietojams tikai tad, ja tā noteicis ārsts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila apkopojums

Ar ADVATE veiktos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļauti 418 pacientu, kas saņēma ADVATE vismaz vienu reizi, kopumā ziņots par 93 nevēlamām blakusparādībām (*adverse drug reactions, ADRs*). Visbiežāk novērotās ADRs bija neitralizējošu antivielu pret VIII asinsreces faktoru (inhibitoru) veidošanās, galvassāpes un drudzis.

Paaugstinātas jutības reakcijas (kas var ietvert angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, ģeneralizētu nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letarģiju, slikto dūšu, nemieru, tahikardiju, smaguma sajūtu krūtīs, troksni ausīs, vemšanu, sēkšanu) tika novērotas reti, kas dažos gadījumos varēja attīstīties par smagas pakāpes anafilaksi (tostarp šoku).

Iespējama antivielu veidošanās pret peles un/vai kāmjā proteīnu un ar to saistītas paaugstinātas jutības reakcijas.

A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp ADVATE, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Blakusparādību apkopojums tabulā

2. tabulā norādīts dažādos klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos konstatēto zāļu blakusparādību skaits. Tabulā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK un ieteicamais termina līmenis).

Biežuma kategorijas tiek definētas saskaņā ar sekojošu metodi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamo blakusparādību biežums sakārtots dilstošā nopietnības pakāpes secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
Infekcijas un parazītozes	Gripa	Retāk
	Laringīts	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana	Retāk (IeĀP) ^d Ļoti bieži (IeNP) ^d
	Limfangīts	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiskas reakcijas	Nav zināms
	Paaugstināta jutība ^c	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Retāk
	Atmiņas traucējumi	Retāk
	Ģībonis	Retāk
	Trīce	Retāk
	Migrēna	Retāk
	Garšas sajūtas pārmaiņa	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	Retāk
Acu slimības	Acu iekaisums	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma	Retāk
	Karstuma viļņi	Retāk
	Bālums	Retāk
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Apgrūtināta elpošana	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Retāk
	Sāpes vēdera augšdaļā	Retāk
	Slikta dūša	Retāk
	Vemšana	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Retāk
	Izsitumi	Retāk
	Pastiprināta svīšana	Retāk
	Nātrene	Retāk

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija	Bieži
	Perifērā tūska	Retāk
	Sāpes krūtīs	Retāk
	Spiediena sajūta krūtīs	Retāk
	Drebuļi	Retāk
	Slikta pašsajūta	Retāk
	Hematoma asinsvada punkcijas vietā	Retāk
	Nogurums	Nav zināms
	Reakcija injekcijas vietā	Nav zināms
	Nespēks	Nav zināms
Izmeklējumi	Palielināts monocītu skaits	Retāk
	Pazemināts VIII asinsreces faktora līmenis ^b	Retāk
	Samazināts hematokrīts	Retāk
	Novirzes no normas laboratoriskajos izmeklējumos	Retāk
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām	Komplikācijas pēc manipulācijām	Retāk
	Asiņošana pēc manipulācijām	Retāk
	Reakcija manipulācijas veikšanas vietā	Retāk

- Parādības sastopamība tika aprēķināta no pacientu, kuri saņēma ADVATE, kopējā skaita (418).
- VIII asinsreces faktora līmenis negaidīti pazeminājās vienam pacientam, kuram pēc operācijas tika ilgstoši ievadīts ADVATE (10. - 14. pēcoperācijas dienā). Šajā periodā saglabājās hemostāze, un gan VIII faktora līmenis plazmā, gan klīrensa rādītājs atgriezās līdz normālam līmenim 15. pēcoperācijas dienā. Pēc pastāvīgās infūzijas pabeigšanas un pētījuma beigās veikto VIII asinsreces faktora inhibitoru testu pārbaudes rezultāti bija negatīvi.
- ADR izskaidrots tālāk esošajā sadaļā.
- Biežums ir balstīts uz FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti, IeNP = iepriekš neārstēti pacienti.

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Ražošanas procesa atlieku specifiskās ADRs

No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem noteica antivielas pret Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnu proteīnu, 3 pacientiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu līmeņa attīstības tendence. Četriem pacientiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties maksimālajā punktā, un vienam pacientam konstatēja abas pazīmes, bet bez klīniskiem simptomiem. No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem izvērtēja antivielas pret murīna IgG, 10 indivīdiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu pret murīna IgG līmeņa attīstības tendence, 2 indivīdiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties savā maksimālajā punktā un vienam pacientam bija abas pazīmes. Saskaņā ar ziņojumiem 4 no šiem pacientiem pēc izpēti pakļautā produkta atkārtotas ievadīšanas tika konstatētas atsevišķas nātrenes, niezes un izsitumu epizodes, kā arī nedaudz palielināts eozinofilu skaits.

Paaugstināta jutība

Alerģiska tipa reakcijas ietver anafilaksi, un tās izpaužas kā reibonis, parestēzija, izsitumi, pietvīkums, sejas pietvīkums, nātrene un nieze.

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos netika konstatētas citas ar vecumu saistītas specifiskas blakusparādību atšķirības, kā tikai inhibitoru izveidošanās iepriekš neārstētiem pediatriskiem pacientiem (previously untreated patients – IeNP), kā arī ar katetriem saistītas komplikācijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinanta VIII asinsreces faktora pārdozēšanas simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, VIII asinsreces faktors. ATĶ kods: B02BD02.

VIII faktora/Villebranda faktora komplekss sastāv no divām molekulām (VIII faktora un Villebranda faktora) ar atšķirīgām fizioloģiskām funkcijām. ADVATE satur rekombinantu VIII asinsreces faktoru (alfa oktokogs)– glikoproteīnu, kas bioloģiski līdzīgs cilvēka plazmā esošam VIII faktora glikoproteīnam.

Alfa oktokogs ir glikoproteīns, kas sastāv no 2332 aminoskābēm un kura aptuvenā molekulmasa ir 280 kD. Ievadot infūzijas veidā pacientam ar hemofiliju, alfa oktokogs saistās ar endogēno Villebranda faktoru pacienta asinsritē. Aktivētais VIII faktors darbojas kā aktivētā IX faktora kofaktors, paātrinot X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārvērš protrombīnu par trombīnu. Tad trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu un var veidoties trombs. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts pārmantots asinsreces traucējums pazeminātas VIII faktora aktivitātes dēļ, un tā izraisa plašu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos, vai nu spontānu, vai nejaušas, vai ķirurģiskas traumas dēļ. VIII faktora līmenis plazmā tiek palielināts ar aizstājterapiju, tādējādi ļaujot uz laiku novērst faktora VIII deficītu un noslieci uz asiņošanu.

Ir apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju (ITI) pacientiem ar inhibitoriem. Pētījuma PUP 060103 apakšpētījumā tika dokumentētas ITI terapijas 11 IeNP. 30 pediatrikās izpētes dalībniekiem ar ITI tika veikts retrospektīvs shēmas pārskats (pētījumā 060703). Neinvazīvā prospektīvā reģistrā (PASS-INT-004) dokumentēja ITI 44 pediatrikajiem un pieaugušajiem izpētes dalībniekiem, no kuriem 36 pabeidza ITI terapiju. Dati uzrāda, ka imūnā tolerance varētu būt sasniegta.

Pētījumā 060201 tika salīdzinātas divas ilgtermiņa profilaktiskas ārstēšanas shēmas 53 iepriekš ārstētiem pacientiem: uz farmakokinētiskajām īpašībām balstīta, individualizēta devas lietošanas shēma (VIII faktors diapazonā no 20 līdz 80 SV uz ķermeņa masas kg 72 ± 6 undu laikā, $n=23$) ar standarta profilaktisku devas lietošanas shēmu (no 20 līdz 40 SV/kg ik pēc 48 ± 6 stundām, $n=30$). Uz farmakokinētiskajām īpašībām balstītās devas lietošanas shēmas (saskaņā ar īpašu formulu) mērķis bija saglabāt VIII faktora līmeni $\geq 1\%$ 72 stundu devas lietošanas starplaikā. Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka divas profilaktiskas devas lietošanas shēmas ir salīdzināmas asiņošanas gadījumu biežuma ziņā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma „Imūnās tolerances indukcija A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu), kuriem ir veidojušies VIII faktora inhibitori” un „Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu)” ar ADVATE visās A hemofilijas pediatrikās populācijās (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu) apakšgrupās rezultātus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Visi ar ADVATE veiktie farmakokinētikas pētījumi tika veikti iepriekš ārstētiem pacientiem ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (sākotnēji VIII faktors $\leq 2\%$). Plazmas paraugu analīzi veica centrālā laboratorijā, izmantojot vienpakāpes asinsreces testu.

Par kopumā 195 pacientiem ar smagas pakāpes hemofiliju (sākmstadijas VII faktora līmenis $<1\%$) iegūtie dati nodrošināja farmakokinētiskos parametrus, kas atbilstoši protokolam tika iekļauti farmakokinētisko īpašību analīzes datu kopā. Farmakokinētisko parametru apkopošanā tika izmantotas šīs analīzes kategorijas: zīdaiņi (no 2 mēnešiem līdz <2 gadiem), bērni (no 2 līdz <5 gadiem), vecāki bērni (no 5 līdz <12 gadiem), pusaudži (no 12 līdz <18 gadiem) un pieaugušie (18 gadus veci un vecāki), kuru vecums tika noteikts farmakokinētiskās infūzijas ievadīšanas brīdī.

3. tabula ADVATE farmakokinētisko parametru apkopojums atbilstoši pacientu ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (VIII faktors $\leq 12\%$) vecuma grupām					
Parametrs (vidējā $\pm$ standarta novirze)	Zīdaiņi (n=5)	Bērni (n=30)	Vecāki bērni (n=18)	Pusaudži (n=33)	Pieaugušie (n=109)
Kopējais AUC (SV*st./dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Koriģētā pakāpeniskā atjaunošanās C_{max} (SV/dl uz SV/kg) ^a	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Pussabrukšanas periods (st.)	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
Maksimālā koncentrācija plazmā pēc infūzijas (SV/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Vidējais uzturēšanās laiks ķermenī (st.)	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
Izkliedes tilpums stabilas koncentrācijas stāvoklī (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
Klīrenss (ml/kg*st)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

^a Aprēķināts (C_{max} — VIII faktora līmenis sākmstadijā) iegūts, dalot ar devu, kas izteikta ar SV/kg, kur C_{max} ir maksimālais VIII faktora mērījums pēc infūzijas.

ADVATE lietošanas drošuma un hemostatiskā iedarbība pediatrikās populācijas pacientiem ir līdzīga pieaugušajiem pacientiem novērotajai. Koriģētā atjaunošanās un terminālais pusperiods maziem bērniem (jaunākiem par 6 gadiem) bija par aptuveni 20% zemāks nekā pieaugušajiem, kas daļēji var būt tāpēc, ka jaunākiem pacientiem ir lielāks plazmas tilpums uz kg ķermeņa masas.

Pašlaik nav pieejami ADVATE farmakokinētikas dati iepriekš neārstētiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtas toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, lokālu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts

Nātrija hlorīds

Histidīns

Trehaloze

Kalcija hlorīds

Trometamols
Polisorbāts 80
Glutathions (reducēts).

Šķīdinātājs

Sterilizēts ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Tomēr ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 3 stundu laikā 25°C temperatūrā.

Uzglabāšanas termiņa laikā zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. 6 mēnešu uzglabāšanas perioda beigās istabas temperatūrā ir jāatzīmē uz zāļu iepakojuma. Zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

ADVATE ar BAXJECT II ierīci: uzglabāt zāļu flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

ADVATE BAXJECT III sistēmā: uzglabāt noslēgtu blisteri ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gan pulvera flakons, gan flakons, kas satur 5 ml šķīdinātāja ir izgatavots no I klases stikla un ir noslēgts ar hlorbutila gumijas vai bromobutila gumijas aizbāzni. Zāles tiek nodrošinātas kādā no tālāk norādītajiem komplektiem.

- ADVATE ar BAXJECT II ierīci: Katrs iepakojums satur flakonu ar pulveri, un flakonu ar 5 ml šķīdinātāja un ierīci šķīdināšanai (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III sistēmā: katrs iepakojums satur lietošanai gatavu BAXJECT III sistēmu noslēgtā blisterī (pulvera flakons un flakons, kas satur 5 ml šķīduma ir iepriekš samontēti ar šķīduma sagatavošanas sistēmu).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un un citi norādījumi par rīkošanos

ADVATE ir jāievada intravenozi pēc pulvera izšķīdināšanas.

Sagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīku daļiņu un/vai tas nav mainījis krāsu.

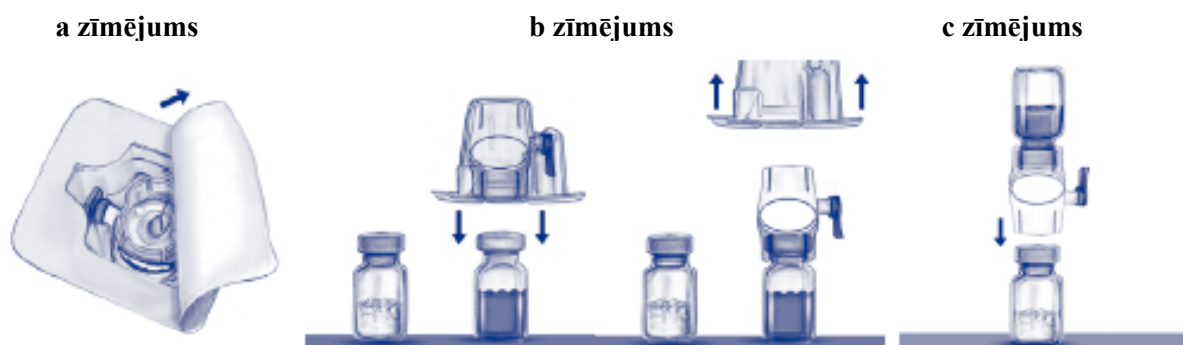
Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai kuros ir nogulsnes.

- Ievadīšanai ir nepieciešama luera šļirce.
- Ievadiet trīs stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
- Pēc izšķīdināšanas zāles neatdzesēt.
- Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu ar BAXJECT II ierīci

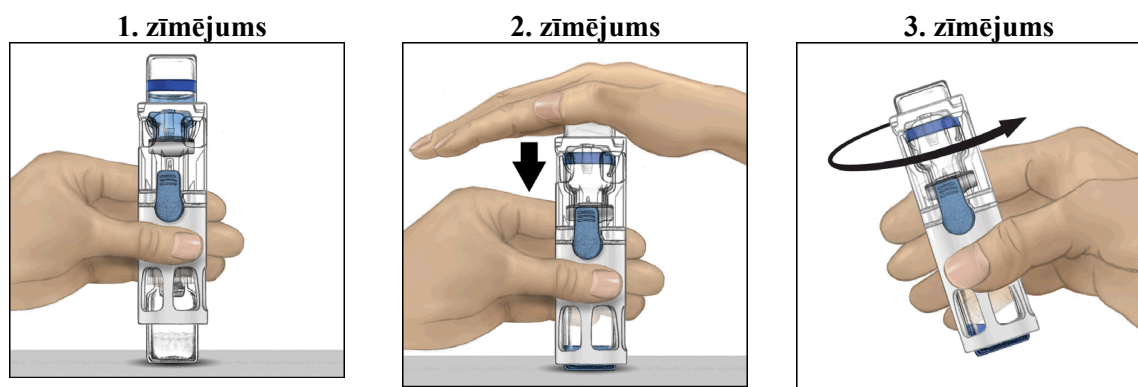
- Šķīdināšanai izmantojiet tikai sterilizēto ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā.
 - Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 - Izmantojiet aseptisku tehniku:
1. Ja zāles glabātas ledusskapī, izņemiet ADVATE pulvera un šķīdinātāja flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C - 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Noņemiet pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus.
 4. Notīriet aizbāžņus ar spirta salveti. Novietojiet flakonus uz tīras, līdzenas virsmas.
 5. Atveriet BAXJECT II ierīces iepakojumu, noplēšot papīra pārklājumu, neaizskarot iepakojuma saturu (a zīmējums). Neizņemiet ierīci no iepakojuma. Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 6. Apgrieziet iepakojumu otrādi un izduriet plastmasas durkli cauri šķīdinātāja aizbāžņim. Saņemiet iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no BAXJECT II (b zīmējums). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces.
 7. Izšķīdināšanai drīkst izmantot tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā. Apgrieziet šķīdinātāja flakonu ar pievienoto BAXJECT II ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons atrastos ierīcei virspusē. Izduriet balto plastmasas durkli cauri ADVATE pulvera aizbāžņim. Vakuums ievilks šķīdinātāju ADVATE pulvera flakonā (c zīmējums).
 8. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pārliecinieties, ka ADVATE pulveris ir pilnīgi izšķīdis, jo citādi sagatavotais šķīdums viss neizklūs cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Šķīduma sagatavošana ar BAXJECT III sistēmu

- Nelietot, ja blistera pārklājums nav pilnībā noslēgts.
1. Ja zāles tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteru (satur pulvera un šķīdinātāja flakonus, kas ir iepriekš samontēti ar sistēmu) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Atveriet ADVATE iepakojumu, noplēšot pārklājumu. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
 4. Novietojiet ADVATE uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu uz augšu (1. zīmējums). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas nav norādīts tālākās darbībās.
 5. Ar vienu roku turot ADVATE BAXJECT III sistēmā, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz sistēma ir pilnībā saķlauta un šķīdinātājs ieplūst ADVATE flakonā (2. zīmējums). Nekustiniet sistēmu, kamēr pārvade nav pabeigta.
 6. Pārliecinieties, ka šķīdinātāja pārvade ir pabeigta. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Visam ADVATE pulverim noteikti ir jābūt pilnībā izšķīdušam, citādi ne viss

sagatavotais šķīdums izies cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Ievadīšana:

Izmantojiet aseptisku tehniku:

Kad vien to ļauj šķīdums un iepakojums, pirms ievadīšanas parenterāli ievadāmas zāles ir jāpārbauda, vai tās nesatur cietas daļiņas. Drīkst lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu.

1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces/BAXJECT III sistēmas. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II ierīcei/BAXJECT III sistēmai.
2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonom ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavotu šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli.
3. Atvienojiet šļirci.
4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu. Injicējiet intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. Pirms ADVATE ievadīšanas un tās laikā jānosaka pulss. Ja tas stipri paātrinājies, parasti ievadīšanas ātruma samazināšana vai īslaicīga injekcijas pārtraukšana ļauj simptomiem ātri izzust. (Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vīne
Austrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 2. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Alfa oktokogs (*Octocog alfa*), cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS) 500 SV/flakonā. Pēc izšķīdināšanas ADVATE satur aptuveni 100 SV/ml cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa oktokoga.

Iedarbības stiprumu (SV) nosaka, izmantojot Eiropas Farmakopejas hromogēnisko testu, ADVATE specifiskā aktivitāte ir aptuveni 4 520-11 300 SV/mg proteīnu. Alfa oktokogs (cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS)) ir attīrīts proteīns, kas satur 2332 aminoskābes. Tas ir ražots izmantojot ģenētiski pārveidotas Ķīnas kāmjū olnīcu šūnas. Izgatavojot šūnu kultivēšanas procesā, attīrīšanas gaitā vai galīgās zāļu formas izveidē netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes (eksogēni) plazmas proteīni.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Šīs zāles satur 0,45 mmol nātrija (10 mg) katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: balts vai gandrīz balts irdens pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu). ADVATE ir indicēts visām vecuma grupām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā, un nodrošinot pieejamu reanimācijas iespēju anafilaksijas gadījumā.

Devas

Devas un aizstājterapijas ilgums atkarīgs no VIII faktora trūkuma pakāpes, asiņošanas vietas un apjoma, kā arī no pacienta klīniskā stāvokļa.

VIII faktora vienību skaitu izsaka starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst VIII faktora zāļu PVO standartam. VIII faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentuāli (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu), vai SV (attiecībā pret VIII faktora plazmā starptautisko standartu).

Viena VIII faktora aktivitātes starptautiskā vienība (SV) atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normālas cilvēka plazmas.

Terapija pēc nepieciešamības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins izriet no empīriskā novērojuma, ka viena VIII faktora SV uz kg ķermeņa masas paaugstina VIII faktora aktivitāti plazmā par 2 SV/dl. Nepieciešamo devu nosaka, izmantojot šādu formulu:

$$\text{Nepieciešamais vienību daudzums (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\%)} \times 0,5$$

Turpmākas asiņošanas gadījumā VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto aktivitātes līmeni plazmā (% no normas jeb SV/dl) attiecīgajā periodā. 1. tabulas datus var izmantot, lai saņemtu norādījumus par devām asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā:

1. tabula. Devas asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā		
Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 – 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbspēju traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).

Ievadāmā deva un ievadīšanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Ārstēšanas kursa laikā vēlams noteikt VIII asinsreces faktora līmeni plazmā, lai varētu aprēķināt nepieciešamo devu un atkārtotu injekciju biežumu. Īpaši, ja tiek īstenota masīva ķirurģiskā iejaukšanās, ir noteikti jāveic precīza aizstājterapijas kontrole, nosakot VIII faktora aktivitāti plazmā. Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, sasniedzot dažādus tā atjaunošanās līmeņus *in vivo* un uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus.

Profilakse

Ilgstošai asiņošanas profilaksei pacientiem ar smagu A hemofiliju ieteicamā deva ir 20 – 40 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas ar 2 – 3 dienu starplaiku.

Pediatriskā populācija

Pediatrisku pacientu (0–18 gadu vecumā) deva terapijai pēc nepieciešamības neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā profilaktiskai terapijai.

Lietošanas veids

ADVATE jāievada intravenozi. Ja injekciju neveic veselības aprūpes speciālists, nepieciešama īpaša apmācība.

Ievadīšanas ātrums jāizvēlas tāds, lai pacientam tas būtu komfortabli, nepārsniedzot 10 ml/min.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains, bez daļiņām, un tā pH ir 6,7–7,3.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai peles vai kāmjā proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, lietojot ADVATE. Zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnu. Ja rodas paaugstinātas jutības simptomi, pacientam jāzina, ka zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu. Pacienti jāinformē par pārmērīga jutīguma simptomu agrīnām pazīmēm, piemēram, niezi, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Anafilaktiskā šoka gadījumā jāveic standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti, un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties arī pēc pirmajām 100 iedarbības dienām.

Atkārtotas inhibitoru (zema titra) veidošanās gadījumi novēroti pēc viena VIII faktora produkta nomaiņas ar citu iepriekš ārstētiem pacientiem ar inhibitoru veidošanos anamnēzē pēc vairāk nekā 100 iedarbības dienām. Tāpēc pēc jebkuru zāļu nomaiņas ar citu ir ieteicams rūpīgi novērot visus pacientus, vai tiem neveidojas inhibitori.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori, kas pastāv īslaicīgi vai pastāvīgi saglabājas kā zema titra inhibitori, rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāveda ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

Ar katetru saistītas ārstēšanas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (central venous access device – CVAD), jāapsver ar CVAD saistītu komplikāciju risks, kas ietver lokālas infekcijas, bakterēmiju un trombozi katetra vietā.

Apsvērumi saistībā ar palīgvielām

Nātrijs

Šīs zāles satur 10 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu pacienta saikni ar zāļu sērijas numuru.

Pediatriskā populācija

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par ADVATE mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ar VIII faktoru nav veikti reprodukcijas pētījumi ar dzīvniekiem. Ņemot vērā to, ka A hemofilija sievietēm ir reti sastopama, nav pieejami dati par VIII faktora lietošanas pieredzi grūtniecības un zīdīšanas laikā. Tāpēc grūtniecības laikā un barojot bērnu ar krūti VIII faktors būtu lietojams tikai tad, ja tā noteicis ārsts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila apkopojums

Ar ADVATE veiktos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļauti 418 pacientu, kas saņēma ADVATE vismaz vienu reizi, kopumā ziņots par 93 nevēlamām blakusparādībām (*adverse drug reactions, ADRs*). Visbiežāk novērotās ADRs bija neitralizējošu antivielu pret VIII asinsreces faktoru (inhibitoru) veidošanās, galvassāpes un drudzis.

Paaugstinātas jutības reakcijas (kas var ietvert angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, ģeneralizētu nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letarģiju, slikto dūšu, nemieru, tahikardiju, smaguma sajūtu krūtīs, troksni ausīs, vemšanu, sēkšanu) tika novērotas reti, kas dažos gadījumos varēja attīstīties par smagas pakāpes anafilaksi (tostarp šoku).

Iespējama antivielu veidošanās pret peles un/vai kāmjā proteīnu un ar to saistītas paaugstinātas jutības reakcijas.

A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp ADVATE, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Blakusparādību apkopojums tabulā

2. tabulā norādīts dažādos klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos konstatēto zāļu blakusparādību skaits. Tabulā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK un ieteicamais termina līmenis).

Biežuma kategorijas tiek definētas saskaņā ar sekojošu metodi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamo blakusparādību biežums sakārtots dilstošā nopietnības pakāpes secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
Infekcijas un parazītozes	Gripa	Retāk
	Laringīts	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana	Retāk (IeĀP) ^d Ļoti bieži (IeNP) ^d
	Limfangīts	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiskas reakcijas	Nav zināms
	Paaugstināta jutība ^c	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Retāk
	Atmiņas traucējumi	Retāk
	Ģībonis	Retāk
	Trīce	Retāk
	Migrēna	Retāk
	Garšas sajūtas pārmaiņa	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	Retāk
Acu slimības	Acu iekaisums	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma	Retāk
	Karstuma viļņi	Retāk
	Bālums	Retāk
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Apgrūtināta elpošana	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Retāk
	Sāpes vēdera augšdaļā	Retāk
	Slikta dūša	Retāk
	Vemšana	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Retāk
	Izsitumi	Retāk
	Pastiprināta svīšana	Retāk
	Nātrene	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija	Bieži
	Perifērā tūska	Retāk
	Sāpes krūtīs	Retāk
	Spiediena sajūta krūtīs	Retāk
	Drebuļi	Retāk
	Slikta pašsajūta	Retāk

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
	Hematoma asinsvada punkcijas vietā	Retāk
	Nogurums	Nav zināms
	Reakcija injekcijas vietā	Nav zināms
	Nespēks	Nav zināms
Izmeklējumi	Palielināts monocītu skaits	Retāk
	Pazemināts VIII asinsreces faktora līmenis ^b	Retāk
	Samazināts hematokrīts	Retāk
	Novirzes no normas laboratoriskajos izmeklējumos	Retāk
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām	Komplikācijas pēc manipulācijām	Retāk
	Asiņošana pēc manipulācijām	Retāk
	Reakcija manipulācijas veikšanas vietā	Retāk

- Parādības sastopamība tika aprēķināta no pacientu, kuri saņēma ADVATE, kopējā skaita (418).
- VIII asinsreces faktora līmenis negaidīti pazeminājās vienam pacientam, kuram pēc operācijas tika ilgstoši ievadīts ADVATE (10. - 14. pēcooperācijas dienā). Šajā periodā saglabājās hemostāze, un gan VIII faktora līmenis plazmā, gan klīrensa rādītājs atgriezās līdz normālam līmenim 15. pēcooperācijas dienā. Pēc pastāvīgās infūzijas pabeigšanas un pētījuma beigās veikto VIII asinsreces faktora inhibitoru testu pārbaudes rezultāti bija negatīvi.
- ADR izskaidrots tālāk esošajā sadaļā.
- Biežums ir balstīts uz FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti, IeNP = iepriekš neārstēti pacienti.

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Ražošanas procesa atlieku specifiskās ADRs

No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem noteica antivielas pret Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnu proteīnu, 3 pacientiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu līmeņa attīstības tendence. Četriem pacientiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties maksimālajā punktā, un vienam pacientam konstatēja abas pazīmes, bet bez klīniskiem simptomiem. No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem izvērtēja antivielas pret murīna IgG, 10 indivīdiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu pret murīna IgG līmeņa attīstības tendence, 2 indivīdiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties savā maksimālajā punktā un vienam pacientam bija abas pazīmes. Saskaņā ar ziņojumiem 4 no šiem pacientiem pēc izpēti pakļautā produkta atkārtotas ievadīšanas tika konstatētas atsevišķas nātrenes, niezes un izsitumu epizodes, kā arī nēdaudz palielināts eozinofilu skaits.

Paaugstināta jutība

Alerģiska tipa reakcijas ietver anafilaksi, un tās izpaužas kā reibonis, parestēzija, izsitumi, pietvīkums, sejas pietvīkums, nātrene un nieze.

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos netika konstatētas citas ar vecumu saistītas specifiskas blakusparādību atšķirības, kā tikai inhibitoru izveidošanās iepriekš neārstētiem pediatriskiem pacientiem (previously untreated patients – IeNP), kā arī ar katetriem saistītas komplikācijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinanta VIII asinsreces faktora pārdozēšanas simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, VIII asinsreces faktors. ATĶ kods: B02BD02.

VIII faktora/Villebranda faktora komplekss sastāv no divām molekulām (VIII faktora un Villebranda faktora) ar atšķirīgām fizioloģiskām funkcijām. ADVATE satur rekombinantu VIII asinsreces faktoru (alfa oktokogs) – glikoproteīnu, kas bioloģiski līdzīgs cilvēka plazmā esošam VIII faktora glikoproteīnam.

Alfa oktokogs ir glikoproteīns, kas sastāv no 2332 aminoskābēm un kura aptuvenā molekulmasa ir 280 kD. Ievadot infūzijas veidā pacientam ar hemofiliju, alfa oktokogs saistās ar endogēno Villebranda faktoru pacienta asinsritē. Aktivētais VIII faktors darbojas kā aktivētā IX faktora kofaktors, paātrinot X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārvērš protrombīnu par trombīnu. Tad trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu un var veidoties trombs. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts pārmantots asinsreces traucējums pazeminātas VIII faktora aktivitātes dēļ, un tā izraisa plašu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos, vai nu spontānu, vai nejaušas, vai ķirurģiskas traumas dēļ. VIII faktora līmenis plazmā tiek palielināts ar aizstājterapiju, tādējādi ļaujot uz laiku novērst faktora VIII deficītu un noslieci uz asiņošanu.

Ir apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju (ITI) pacientiem ar inhibitoriem. Pētījuma PUP 060103 apakšpētījumā tika dokumentētas ITI terapijas 11 IeNP. 30 pediatrikās izpētes dalībniekiem ar ITI tika veikts retrospektīvs shēmas pārskats (pētījumā 060703). Neinvazīvā prospektīvā reģistrā (PASS-INT-004) dokumentēja ITI 44 pediatrikajiem un pieaugušajiem izpētes dalībniekiem, no kuriem 36 pabeidza ITI terapiju. Dati uzrāda, ka imūnā tolerance varētu būt sasniegta.

Pētījumā 060201 tika salīdzinātas divas ilgtermiņa profilaktiskas ārstēšanas shēmas 53 iepriekš ārstētiem pacientiem: uz farmakokinētiskajām īpašībām balstīta, individualizēta devas lietošanas shēma (VIII faktors diapazonā no 20 līdz 80 SV uz ķermeņa masas kg 72 ± 6 undu laikā, $n=23$) ar standarta profilaktisku devas lietošanas shēmu (no 20 līdz 40 SV/kg ik pēc 48 ± 6 stundām, $n=30$). Uz farmakokinētiskajām īpašībām balstītās devas lietošanas shēmas (saskaņā ar īpašu formulu) mērķis bija saglabāt VIII faktora līmeni $\geq 1\%$ 72 stundu devas lietošanas starplaikā. Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka divas profilaktiskas devas lietošanas shēmas ir salīdzināmas asiņošanas gadījumu biežuma ziņā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma „Imūnās tolerances indukcija A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu), kuriem ir veidojušies VIII faktora inhibitori” un „Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu)” ar ADVATE visās A hemofilijas pediatrikās populācijās (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu) apakšgrupās rezultātus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Visi ar ADVATE veiktie farmakokinētikas pētījumi tika veikti iepriekš ārstētiem pacientiem ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (sākotnēji VIII faktors $\leq 2\%$). Plazmas paraugu analīzi veica centrālā laboratorijā, izmantojot vienpakāpes asinsreces testu.

Par kopumā 195 pacientiem ar smagas pakāpes hemofiliju (sākmstadijas VII faktora līmenis <1%) iegūtie dati nodrošināja farmakokinētiskos parametrus, kas atbilstoši protokolam tika iekļauti farmakokinētisko īpašību analīzes datu kopā. Farmakokinētisko parametru apkopošanā tika izmantotas šīs analīzes kategorijas: zīdaiņi (no 2 mēnešiem līdz <2 gadiem), bērni (no 2 līdz <5 gadiem), vecāki bērni (no 5 līdz <12 gadiem), pusaudži (no 12 līdz <18 gadiem) un pieaugušie (18 gadus veci un vecāki), kuru vecums tika noteikts farmakokinētiskās infūzijas ievadīšanas brīdī.

3. tabula ADVATE farmakokinētisko parametru apkopojums atbilstoši pacientu ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (VIII faktors ≤12%) vecuma grupām					
Parametrs (vidējā ± standarta novirze)	Zīdaiņi (n=5)	Bērni (n=30)	Vecāki bērni (n=18)	Pusaudži (n=33)	Pieaugušie (n=109)
Kopējais AUC (SV*st./dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Koriģētā pakāpeniskā atjaunošanās C _{max} (SV/dl uz SV/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Pussabrukšanas periods (st.)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimālā koncentrācija plazmā pēc infūzijas (SV/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Vidējais uzturēšanās laiks ķermenī (st.)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Izklīdes tilpums stabilas koncentrācijas stāvoklī (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klīrenss (ml/kg*st)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Aprēķinātais (C_{max} — VIII faktora līmenis sākmstadijā) iegūts, dalot ar devu, kas izteikta ar SV/kg, kur C_{max} ir maksimālais VIII faktora mērījums pēc infūzijas.

ADVATE lietošanas drošuma un hemostatiskā iedarbība pediatrikās populācijas pacientiem ir līdzīga pieaugušajiem pacientiem novērotajai. Koriģētā atjaunošanās un terminālais pusperiods maziem bērniem (jaunākiem par 6 gadiem) bija aptuveni 20% zemāks nekā pieaugušajiem, kas daļēji var būt tāpēc, ka jaunākiem pacientiem ir lielāks plazmas tilpums uz kg ķermeņa masas.

Pašlaik nav pieejami ADVATE farmakokinētikas dati iepriekš neārstētiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtas toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, lokālu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts

Nātrija hlorīds

Histidīns

Trehaloze

Kalcija hlorīds

Trometamols

Polisorbāts 80

Glutations (reducēts).

Šķīdinātājs

Sterilizēts ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Tomēr ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 3 stundu laikā 25°C temperatūrā.

Uzglabāšanas termiņa laikā zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. 6 mēnešu uzglabāšanas perioda beigās istabas temperatūrā ir jāatzīmē uz zāļu iepakojuma. Zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesalsdēt.

ADVATE ar BAXJECT II ierīci: uzglabāt zāļu flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

ADVATE BAXJECT III sistēmā: uzglabāt noslēgtu blisteri ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gan pulvera flakons, gan flakons, kas satur 5 ml šķīdinātāja ir izgatavots no I klases stikla un ir noslēgts ar hlorbutila gumijas vai bromobutila gumijas aizbāzni. Zāles tiek nodrošinātas kādā no tālāk norādītajiem komplektiem.

- ADVATE ar BAXJECT II ierīci: katrs iepakojums satur flakonu ar pulveri, un flakonu ar 5 ml šķīdinātāja un ierīci šķīdināšanai (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III sistēmā: katrs iepakojums satur lietošanai gatavu BAXJECT III sistēmu noslēgtā blisterī (pulvera flakons un flakons, kas satur 5 ml šķīduma ir iepriekš samontēti ar šķīduma sagatavošanas sistēmu).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un un citi norādījumi par rīkošanos

ADVATE ir jāievada intravenozi pēc pulvera izšķīdināšanas.

Sagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīku daļiņu un/vai tas nav mainījis krāsu.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

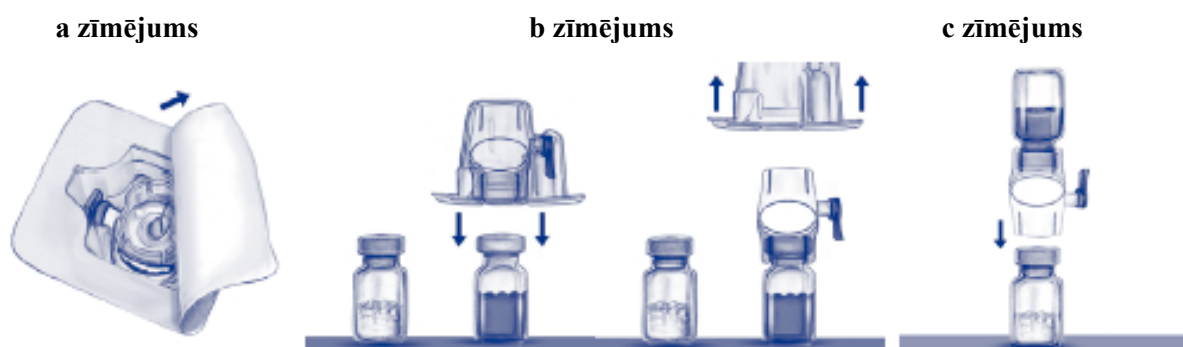
Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai kuros ir nogulsnes.

- Ievadīšanai ir nepieciešama luera šļirce.
- Ievadiet trīs stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
- Pēc izšķīdināšanas zāles neatdzesēt.
- Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu ar BAXJECT II ierīci

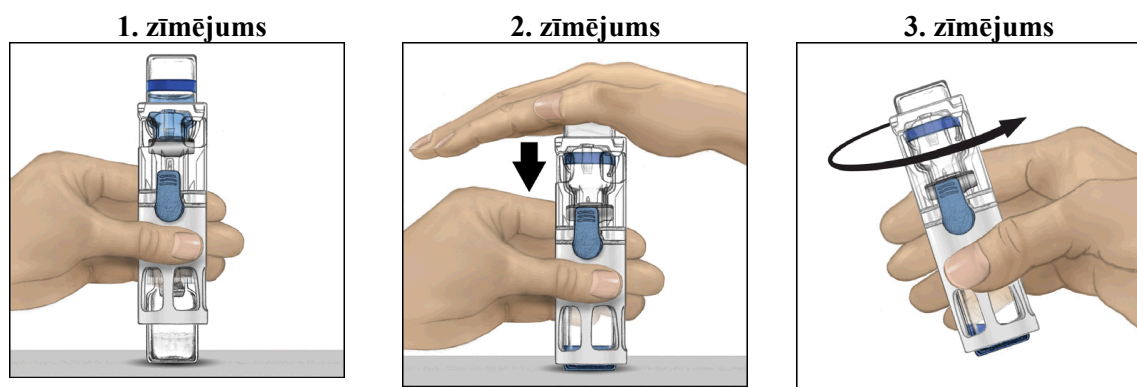
- Šķīdināšanai izmantojiet tikai sterilizēto ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā.

- Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 - Izmantojiet aseptisku tehniku:
1. Ja zāles glabātas ledusskapī, izņemiet ADVATE pulvera un šķīdinātāja flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C - 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Noņemiet pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus.
 4. Notīriet aizbāžņus ar spirta salveti. Novietojiet flakonus uz tīras, līdzenas virsmas.
 5. Atveriet BAXJECT II ierīces iepakojumu, noplēšot papīra pārklājumu, neaizskarot iepakojuma saturu (a zīmējums). Neizņemiet ierīci no iepakojuma. Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 6. Apgrieziet iepakojumu otrādi un izduriet plastmasas durkli cauri šķīdinātāja aizbāžņim. Saņemiet iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no BAXJECT II (b zīmējums). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces.
 7. Izšķīdināšanai drīkst izmantot tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā. Apgrieziet šķīdinātāja flakonu ar pievienoto BAXJECT II ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons atrastos ierīcei virspusē. Izduriet balto plastmasas durkli cauri ADVATE pulvera aizbāžņim. Vakuums ievilks šķīdinātāju ADVATE pulvera flakonā (c zīmējums).
 8. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pārliecinieties, ka ADVATE pulveris ir pilnīgi izšķīdis, jo citādi sagatavotais šķīdums viss neizklūs cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Šķīduma sagatavošana ar BAXJECT III sistēmu

- Nelietot, ja blistera pārklājums nav pilnībā noslēgts.
1. Ja zāles tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteru (satur pulvera un šķīdinātāja flakonus, kas ir iepriekš samontēti ar sistēmu) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Atveriet ADVATE iepakojumu, noplēšot pārklājumu. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
 4. Novietojiet ADVATE uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu uz augšu (1. zīmējums). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas nav norādīts tālākās darbībās.
 5. Ar vienu roku turot ADVATE BAXJECT III sistēmā, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz sistēma ir pilnībā saķļauta un šķīdinātājs ieplūst ADVATE flakonā (2. zīmējums). Nekustiniet sistēmu, kamēr pārvade nav pabeigta.
 6. Pārliecinieties, ka šķīdinātāja pārvade ir pabeigta. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Visam ADVATE pulverim noteikti ir jābūt pilnībā izšķīdušam, citādi ne viss sagatavotais šķīdums izies cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Ievadīšana:

Izmantojiet aseptisku tehniku:

Kad vien to ļauj šķīdums un iepakojums, pirms ievadīšanas parenterāli ievadāmas zāles ir jāpārbauda, vai tās nesatur cietas daļiņas. Drīkst lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu.

1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces/BAXJECT III sistēmas. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II ierīcei/BAXJECT III sistēmai.
2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonom ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavotu šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli.
3. Atvienojiet šļirci.
4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu. Injicējiet intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. Pirms ADVATE ievadīšanas un tās laikā jānosaka pulss. Ja tas stipri paātrinājies, parasti ievadīšanas ātruma samazināšana vai īslaicīga injekcijas pārtraukšana ļauj simptomiem ātri izzust. (Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vīne
Austrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 2. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Alfa oktokogs (*Octocog alfa*), cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS) 1000 SV/flakonā. Pēc izšķīdināšanas ADVATE satur aptuveni 200 SV/ml cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa oktokoga.

Iedarbības stiprumu (SV) nosaka, izmantojot Eiropas Farmakopejas hromogēnisko testu, ADVATE specifiskā aktivitāte ir aptuveni 4 520-11 300 SV/mg proteīnu. Alfa oktokogs (cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS)) ir attīrīts proteīns, kas satur 2332 aminoskābes. Tas ir ražots izmantojot ģenētiski pārveidotas Ķīnas kāmjū olnīcu šūnas. Izgatavojot šūnu kultivēšanas procesā, attīrīšanas gaitā vai galīgās zāļu formas izveidē netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes (eksogēni) plazmas proteīni.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Šīs zāles satur 0,45 mmol nātrija (10 mg) katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: balts vai gandrīz balts irdens pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu). ADVATE ir indicēts visām vecuma grupām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā, un nodrošinot pieejamu reanimācijas iespēju anafilaksijas gadījumā.

Devas

Devas un aizstājterapijas ilgums atkarīgs no VIII faktora trūkuma pakāpes, asiņošanas vietas un apjoma, kā arī no pacienta klīniskā stāvokļa.

VIII faktora vienību skaitu izsaka starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst VIII faktora zāļu PVO standartam. VIII faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentuāli (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu), vai SV (attiecībā pret VIII faktora plazmā starptautisko standartu).

Viena VIII faktora aktivitātes starptautiskā vienība (SV) atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normālas cilvēka plazmas.

Terapija pēc nepieciešamības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins izriet no empīriskā novērojuma, ka viena VIII faktora SV uz kg ķermeņa masas paaugstina VIII faktora aktivitāti plazmā par 2 SV/dl. Nepieciešamo devu nosaka, izmantojot šādu formulu:

$$\text{Nepieciešamais vienību daudzums (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\%)} \times 0,5$$

Turpmākas asiņošanas gadījumā VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto aktivitātes līmeni plazmā (% no normas jeb SV/dl) attiecīgajā periodā. 1. tabulas datus var izmantot, lai saņemtu norādījumus par devām asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā:

1. tabula. Devas asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā		
Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 – 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbspēju traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).

Ievadāmā deva un ievadīšanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Ārstēšanas kursa laikā vēlams noteikt VIII asinsreces faktora līmeni plazmā, lai varētu aprēķināt nepieciešamo devu un atkārtotu injekciju biežumu. Īpaši, ja tiek īstenota masīva ķirurģiskā iejaukšanās, ir noteikti jāveic precīza aizstājterapijas kontrole, nosakot VIII faktora aktivitāti plazmā. Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, sasniedzot dažādus tā atjaunošanās līmeņus *in vivo* un uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus.

Profilakse

Ilgstošai asiņošanas profilaksei pacientiem ar smagu A hemofiliju ieteicamā deva ir 20 – 40 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas ar 2 – 3 dienu starplaiku.

Pediatriskā populācija

Pediatrisku pacientu (0–18 gadu vecumā) deva terapijai pēc nepieciešamības neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā profilaktiskai terapijai.

Lietošanas veids

ADVATE jāievada intravenozi. Ja injekciju neveic veselības aprūpes speciālists, nepieciešama īpaša apmācība.

Ievadīšanas ātrums jāizvēlas tāds, lai pacientam tas būtu komfortabli, nepārsniedzot 10 ml/min.

Pēc sagatavošanas skāidums ir dzidrs, bezkrāsains, bez daļiņām, un tā pH ir 6,7–7,3.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai peles vai kāmjā proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, lietojot ADVATE. Zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnu. Ja rodas paaugstinātas jutības simptomi, pacientam jāzina, ka zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu. Pacienti jāinformē par pārmērīga jutīguma simptomu agrīnām pazīmēm, piemēram, niezi, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Anafilaktiskā šoka gadījumā jāveic standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti, un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties arī pēc pirmajām 100 iedarbības dienām.

Atkārtotas inhibitoru (zema titra) veidošanās gadījumi novēroti pēc viena VIII faktora produkta nomaiņas ar citu iepriekš ārstētiem pacientiem ar inhibitoru veidošanos anamnēzē pēc vairāk nekā 100 iedarbības dienām. Tāpēc pēc jebkuru zāļu nomaiņas ar citu ir ieteicams rūpīgi novērot visus pacientus, vai tiem neveidojas inhibitori.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori, kas pastāv īslaicīgi vai pastāvīgi saglabājas kā zema titra inhibitori, rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāveda ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

Ar katetru saistītas ārstēšanas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (central venous access device – CVAD), jāapsver ar CVAD saistītu komplikāciju risks, kas ietver lokālas infekcijas, bakterēmiju un trombozi katetra vietā.

Apsvērumi saistībā ar palīgvielām

Nātrijs

Šīs zāles satur 10 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu pacienta saikni ar zāļu sērijas numuru.

Pediatriskā populācija

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par ADVATE mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ar VIII faktoru nav veikti reprodukcijas pētījumi ar dzīvniekiem. Ņemot vērā to, ka A hemofilija sievietēm ir reti sastopama, nav pieejami dati par VIII faktora lietošanas pieredzi grūtniecības un zīdīšanas laikā. Tāpēc grūtniecības laikā un barojot bērnu ar krūti VIII faktors būtu lietojams tikai tad, ja tā noteicis ārsts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila apkopojums

Ar ADVATE veiktos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļauti 418 pacientu, kas saņēma ADVATE vismaz vienu reizi, kopumā ziņots par 93 nevēlamām blakusparādībām (*adverse drug reactions, ADRs*). Visbiežāk novērotās ADRs bija neitralizējošu antivielu pret VIII asinsreces faktoru (inhibitoru) veidošanās, galvassāpes un drudzis.

Paaugstinātas jutības reakcijas (kas var ietvert angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, ģeneralizētu nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letarģiju, slikto dūšu, nemieru, tahikardiju, smaguma sajūtu krūtīs, troksni ausīs, vemšanu, sēkšanu) tika novērotas reti, kas dažos gadījumos varēja attīstīties par smagas pakāpes anafilaksi (tostarp šoku).

Iespējama antivielu veidošanās pret peles un/vai kāmjā proteīnu un ar to saistītas paaugstinātas jutības reakcijas.

A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp ADVATE, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Blakusparādību apkopojums tabulā

2. tabulā norādīts dažādos klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos konstatēto zāļu blakusparādību skaits. Tabulā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK un ieteicamais termina līmenis).

Biežuma kategorijas tiek definētas saskaņā ar sekojošu metodi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamo blakusparādību biežums sakārtots dilstošā nopietnības pakāpes secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
Infekcijas un parazitozes	Gripa	Retāk
	Laringīts	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana	Retāk (IeĀP) ^d Ļoti bieži (IeNP) ^d
	Limfangīts	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiskas reakcijas	Nav zināms
	Paaugstināta jutība ^c	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Retāk
	Atmiņas traucējumi	Retāk
	Ģibonis	Retāk
	Trīce	Retāk
	Migrēna	Retāk
	Garšas sajūtas pārmaiņa	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	Retāk
Acu slimības	Acu iekaisums	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma	Retāk
	Karstuma viļņi	Retāk
	Bālums	Retāk
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Apgrūtināta elpošana	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Retāk
	Sāpes vēdera augšdaļā	Retāk
	Slikta dūša	Retāk
	Vemšana	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Retāk
	Izsitumi	Retāk
	Pastiprināta svīšana	Retāk
	Nātrene	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija	Bieži
	Perifērā tūska	Retāk
	Sāpes krūtīs	Retāk
	Spiediena sajūta krūtīs	Retāk
	Drebuļi	Retāk
	Slikta pašsajūta	Retāk
	Hematoma asinsvada punkcijas vietā	Retāk

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADR) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
	Nogurums	Nav zināms
	Reakcija injekcijas vietā	Nav zināms
	Nespēks	Nav zināms
Izmeklējumi	Palielināts monocītu skaits	Retāk
	Pazemināts VIII asinsreces faktora līmenis ^b	Retāk
	Samazināts hematokrīts	Retāk
	Novirzes no normas laboratoriskajos izmeklējumos	Retāk
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām	Komplikācijas pēc manipulācijām	Retāk
	Asiņošana pēc manipulācijām	Retāk
	Reakcija manipulācijas veikšanas vietā	Retāk

- Parādības sastopamība tika aprēķināta no pacientu, kuri saņēma ADVATE, kopējā skaita (418).
- VIII asinsreces faktora līmenis negaidīti pazeminājās vienam pacientam, kuram pēc operācijas tika ilgstoši ievadīts ADVATE (10. - 14. pēcoperācijas dienā). Šajā periodā saglabājās hemostāze, un gan VIII faktora līmenis plazmā, gan klīrensa rādītājs atgriezās līdz normālam līmenim 15. pēcoperācijas dienā. Pēc pastāvīgās infūzijas pabeigšanas un pētījuma beigās veikto VIII asinsreces faktora inhibitoru testu pārbaudes rezultāti bija negatīvi.
- ADR izskaidrots tālāk esošajā sadaļā.
- Biežums ir balstīts uz FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti, IeNP = iepriekš neārstēti pacienti.

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Ražošanas procesa atlieku specifiskās ADRs

No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem noteica antivielas pret Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnu proteīnu, 3 pacientiem lineārās regresijas analizē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu līmeņa attīstības tendence. Četriem pacientiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties maksimālajā punktā, un vienam pacientam konstatēja abas pazīmes, bet bez klīniskiem simptomiem. No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem izvērtēja antivielas pret murīna IgG, 10 indivīdiem lineārās regresijas analizē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu pret murīna IgG līmeņa attīstības tendence, 2 indivīdiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties savā maksimālajā punktā un vienam pacientam bija abas pazīmes. Saskaņā ar ziņojumiem 4 no šiem pacientiem pēc izpēti pakļautā produkta atkārtotas ievadīšanas tika konstatētas atsevišķas nātrenes, niezes un izsitumu epizodes, kā arī nedaudz palielināts eozinofilu skaits.

Paaugstināta jutība

Alerģiska tipa reakcijas ietver anafilaksi, un tās izpaužas kā reibonis, parestēzija, izsitumi, pietvīkums, sejas pietvīkums, nātrene un nieze.

Pediātriskā populācija

Klīniskajos pētījumos netika konstatētas citas ar vecumu saistītas specifiskas blakusparādību atšķirības, kā tikai inhibitoru izveidošanās iepriekš neārstētiem pediātriskiem pacientiem (previously untreated patients – IeNP), kā arī ar katetriem saistītas komplikācijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinanta VIII asinsreces faktora pārdozēšanas simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, VIII asinsreces faktors. ATĶ kods: B02BD02.

VIII faktora/Villebranda faktora komplekss sastāv no divām molekulām (VIII faktora un Villebranda faktora) ar atšķirīgām fizioloģiskām funkcijām. ADVATE satur rekombinantu VIII asinsreces faktoru (alfa oktokogs)– glikoproteīnu, kas bioloģiski līdzīgs cilvēka plazmā esošam VIII faktora glikoproteīnam.

Alfa oktokogs ir glikoproteīns, kas sastāv no 2332 aminoskābēm un kura aptuvenā molekulmasa ir 280 kD. Ievadot infūzijas veidā pacientam ar hemofiliju, alfa oktokogs saistās ar endogēno Villebranda faktoru pacienta asinsritē. Aktivētais VIII faktors darbojas kā aktivētā IX faktora kofaktors, paātrinot X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārvērš protrombīnu par trombīnu. Tad trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu un var veidoties trombs. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts pārmantots asinsreces traucējums pazeminātas VIII faktora aktivitātes dēļ, un tā izraisa plašu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos, vai nu spontānu, vai nejaušas, vai ķirurģiskas traumas dēļ. VIII faktora līmenis plazmā tiek palielināts ar aizstājterapiju, tādējādi ļaujot uz laiku novērst faktora VIII deficītu un noslieci uz asiņošanu.

Ir apkopotu dati par imūnās tolerances indukciju (ITI) pacientiem ar inhibitoriem. Pētījuma PUP 060103 apakšpētījumā tika dokumentētas ITI terapijas 11 IeNP. 30 pediatriskās izpētes dalībniekiem ar ITI tika veikts retrospektīvs shēmas pārskats (pētījumā 060703). Neinvazīvā prospektīvā reģistrā (PASS-INT-004) dokumentēja ITI 44 pediatriskajiem un pieaugušajiem izpētes dalībniekiem, no kuriem 36 pabeidza ITI terapiju. Dati uzrāda, ka imūnā tolerance varētu būt sasniegta.

Pētījumā 060201 tika salīdzinātas divas ilgtermiņa profilaktiskas ārstēšanas shēmas 53 iepriekš ārstētiem pacientiem: uz farmakokinētiskajām īpašībām balstīta, individualizēta devas lietošanas shēma (VIII faktors diapazonā no 20 līdz 80 SV uz ķermeņa masas kg 72 ± 6 sundu laikā, $n=23$) ar standarta profilaktisku devas lietošanas shēmu (no 20 līdz 40 SV/kg ik pēc 48 ± 6 stundām, $n=30$). Uz farmakokinētiskajām īpašībām balstītās devas lietošanas shēmas (saskaņā ar īpašu formulu) mērķis bija saglabāt VIII faktora līmeni $\geq 1\%$ 72 stundu devas lietošanas starplaikā. Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka divas profilaktiskas devas lietošanas shēmas ir salīdzināmas asiņošanas gadījumu biežuma ziņā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma „Imūnās tolerances indukcija A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu), kuriem ir veidojušies VIII faktora inhibitori” un „Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu)” ar ADVATE visās A hemofilijas pediatriskās populācijās (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu) apakšgrupās rezultātus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Visi ar ADVATE veiktie farmakokinētiskās pētījumi tika veikti iepriekš ārstētiem pacientiem ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (sākotnēji VIII faktors $\leq 2\%$). Plazmas paraugu analīzi veica centrālā laboratorijā, izmantojot vienpakāpes asinsreces testu.

Par kopumā 195 pacientiem ar smagas pakāpes hemofiliju (sākumstadijas VII faktora līmenis $<1\%$) iegūtie dati nodrošināja farmakokinētiskos parametrus, kas atbilstoši protokolam tika iekļauti farmakokinētisko īpašību analīzes datu kopā. Farmakokinētisko parametru apkopošanā tika izmantotas šīs analīzes kategorijas: zīdaiņi (no 2 mēnešiem līdz <2 gadiem), bērni (no 2 līdz <5 gadiem), vecāki bērni (no 5 līdz <12 gadiem), pusaudži (no 12 līdz <18 gadiem) un pieaugušie (18 gadus veci un vecāki), kuru vecums tika noteikts farmakokinētiskās infūzijas ievadīšanas brīdī.

3. tabula ADVATE farmakokinētisko parametru apkopojums atbilstoši pacientu ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (VIII faktors $\leq 12\%$) vecuma grupām					
Parametrs (vidējā ± standarta novirze)	Zīdaiņi (n=5)	Bērni (n=30)	Vecāki bērni (n=18)	Pusaudži (n=33)	Pieaugušie (n=109)
Kopējais AUC (SV*st./dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Koriģētā pakāpeniskā atjaunošanās C_{max} (SV/dl uz SV/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Pussabrukšanas periods (st.)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimālā koncentrācija plazmā pēc infūzijas (SV/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Vidējais uzturēšanās laiks ķermenī (st.)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Izklīdes tilpums stabīlas koncentrācijas stāvoklī (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klīrenss (ml/kg*st)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Aprēķināts (C_{max} — VIII faktora līmenis sākumstadijā) iegūts, dalot ar devu, kas izteikta ar SV/kg, kur C_{max} ir maksimālais VIII faktora mērījums pēc infūzijas.

ADVATE lietošanas drošuma un hemostatiskā iedarbība pediatrikās populācijas pacientiem ir līdzīga pieaugušajiem pacientiem novērotajai. Koriģētā atjaunošanās un terminālais pusperiods maziem bērniem (jaunākiem par 6 gadiem) bija par aptuveni 20% zemāks nekā pieaugušajiem, kas daļēji var būt tāpēc, ka jaunākiem pacientiem ir lielāks plazmas tilpums uz kg ķermeņa masas.

Pašlaik nav pieejami ADVATE farmakokinētikas dati iepriekš neārstētiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtas toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, lokālu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts

Nātrija hlorīds

Histidīns

Trehaloze

Kalcija hlorīds

Trometamols

Polisorbāts 80

Glutations (reducēts).

Šķīdinātājs

Sterilizēts ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Tomēr ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 3 stundu laikā 25°C temperatūrā.

Uzglabāšanas termiņa laikā zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. 6 mēnešu uzglabāšanas perioda beigās istabas temperatūrā ir jāatzīmē uz zāļu iepakojuma. Zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

ADVATE ar BAXJECT II ierīci: uzglabāt zāļu flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

ADVATE BAXJECT III sistēmā: uzglabāt noslēgtu blisteri ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gan pulvera flakons, gan flakons, kas satur 5 ml šķīdinātāja ir izgatavots no I klases stikla un ir noslēgts ar hlorbutila gumijas vai bromobutila gumijas aizbāzni. Zāles tiek nodrošinātas kādā no tālāk norādītajiem komplektiem.

- ADVATE ar BAXJECT II ierīci: katrs iepakojums satur flakonu ar pulveri, un flakonu ar 5 ml šķīdinātāja un ierīci šķīdināšanai (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III sistēmā: katrs iepakojums satur lietošanai gatavu BAXJECT III sistēmu noslēgtā blisterī (pulvera flakons un flakons, kas satur 5 ml šķīduma ir iepriekš samontēti ar šķīduma sagatavošanas sistēmu).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un un citi norādījumi par rīkošanos

ADVATE ir jāievada intravenozi pēc pulvera izšķīdināšanas.

Sagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīku daļiņu un/vai tas nav mainījis krāsu.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai kuros ir nogulsnes.

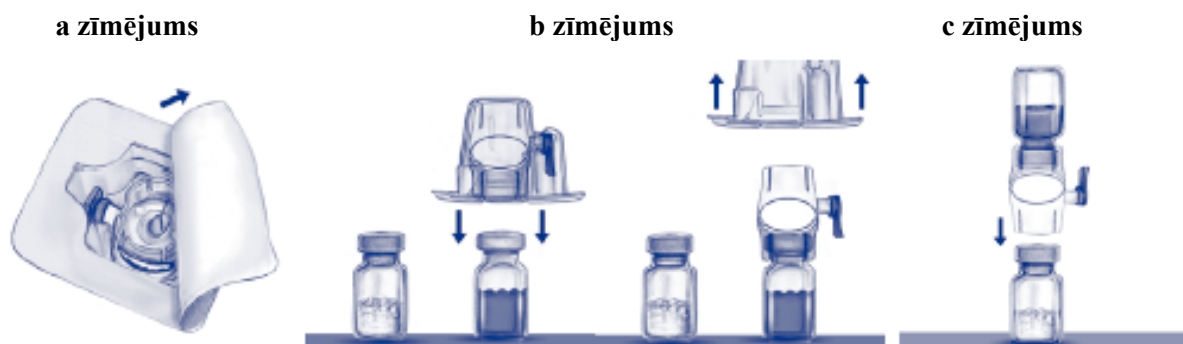
- Ievadīšanai ir nepieciešama luera šļirce.
- Ievadiet trīs stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
- Pēc izšķīdināšanas zāles neatdzesēt.
- Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu ar BAXJECT II ierīci

- Šķīdināšanai izmantojiet tikai sterilizēto ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā.
- Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
- Izmantojiet aseptisku tehniku:

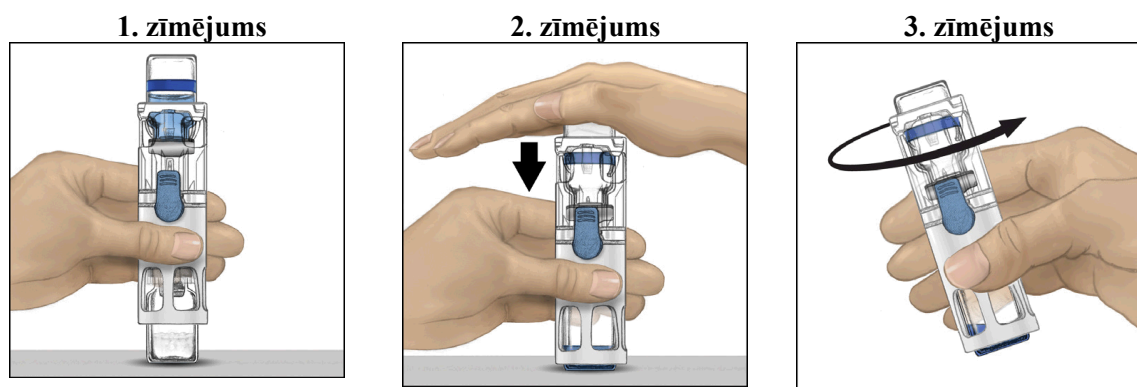
1. Ja zāles glabātas ledusskapī, izņemiet ADVATE pulvera un šķīdinātāja flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C - 25 °C).
2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
3. Noņemiet pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus.
4. Notīriet aizbāžņus ar spirta salveti. Novietojiet flakonus uz tīras, līdzenas virsmas.

5. Atveriet BAXJECT II ierīces iepakojumu, noplēšot papīra pārklājumu, neaizskarot iepakojuma saturu (a zīmējums). Neizņemiet ierīci no iepakojuma. Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
6. Apgriežiet iepakojumu otrādi un izduriet plastmasas durkli cauri šķīdinātāja aizbāžnim. Saņemiet iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no BAXJECT II (b zīmējums). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces.
7. Izšķīdināšanai drīkst izmantot tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā. Apgriežiet šķīdinātāja flakonu ar pievienoto BAXJECT II ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons atrastos ierīcei virspusē. Izduriet balto plastmasas durkli cauri ADVATE pulvera aizbāžnim. Vakuums ievilks šķīdinātāju ADVATE pulvera flakonā (c zīmējums).
8. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pārliecinieties, ka ADVATE pulveris ir pilnīgi izšķīdis, jo citādi sagatavotais šķīdums viss neizkļūs cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Šķīduma sagatavošana ar BAXJECT III sistēmu

- Nelietot, ja blistera pārklājums nav pilnībā noslēgts.
1. Ja zāles tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteru (satur pulvera un šķīdinātāja flakonus, kas ir iepriekš samontēti ar sistēmu) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Atveriet ADVATE iepakojumu, noplēšot pārklājumu. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
 4. Novietojiet ADVATE uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu uz augšu (1. zīmējums). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas nav norādīts tālākās darbībās.
 5. Ar vienu roku turot ADVATE BAXJECT III sistēmā, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz sistēma ir pilnībā saķlauta un šķīdinātājs ieplūst ADVATE flakonā (2. zīmējums). Nekustiniet sistēmu, kamēr pārvade nav pabeigta.
 6. Pārliecinieties, ka šķīdinātāja pārvade ir pabeigta. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Visam ADVATE pulverim noteikti ir jābūt pilnībā izšķīdušam, citādi ne viss sagatavotais šķīdums izies cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Ievadīšana:

Izmantojiet aseptisku tehniku:

Kad vien to ļauj šķīdums un iepakojums, pirms ievadīšanas parenterāli ievadāmas zāles ir jāpārbauda, vai tās nesatur cietas daļiņas. Drīkst lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu.

1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces/BAXJECT III sistēmas. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II ierīcei/BAXJECT III sistēmai.
2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonom ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavotu šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli.
3. Atvienojiet šļirci.
4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu. Injicējiet intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. Pirms ADVATE ievadīšanas un tās laikā jānosaka pulss. Ja tas stipri paātrinājies, parasti ievadīšanas ātruma samazināšana vai īslaicīga injekcijas pārtraukšana ļauj simptomiem ātri izzust. (Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vīne
Austrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 2. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Alfa oktokogs (*Octocog alfa*), cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS) 1500 SV/flakonā. Pēc izšķīdināšanas ADVATE satur aptuveni 300 SV/ml cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa oktokoga.

Iedarbības stiprumu (SV) nosaka, izmantojot Eiropas Farmakopejas hromogēnisko testu, ADVATE specifiskā aktivitāte ir aptuveni 4 520-11 300 SV/mg proteīnu. Alfa oktokogs (cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS)) ir attīrīts proteīns, kas satur 2332 aminoskābes. Tas ir ražots izmantojot ģenētiski pārveidotas Ķīnas kāmjū olnīcu šūnas. Izgatavojot šūnu kultivēšanas procesā, attīrīšanas gaitā vai galīgās zāļu formas izveidē netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes (eksogēni) plazmas proteīni.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Šīs zāles satur 0,45 mmol nātrija (10 mg) katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: balts vai gandrīz balts irdens pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu). ADVATE ir indicēts visām vecuma grupām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā, un nodrošinot pieejamu reanimācijas iespēju anafilaksijas gadījumā.

Devas

Devas un aizstājterapijas ilgums atkarīgs no VIII faktora trūkuma pakāpes, asiņošanas vietas un apjoma, kā arī no pacienta klīniskā stāvokļa.

VIII faktora vienību skaitu izsaka starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst VIII faktora zāļu PVO standartam. VIII faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentuāli (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu), vai SV (attiecībā pret VIII faktora plazmā starptautisko standartu).

Viena VIII faktora aktivitātes starptautiskā vienība (SV) atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normālas cilvēka plazmas.

Terapija pēc nepieciešamības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins izriet no empīriskā novērojuma, ka viena VIII faktora SV uz kg ķermeņa masas paaugstina VIII faktora aktivitāti plazmā par 2 SV/dl. Nepieciešamo devu nosaka, izmantojot šādu formulu:

$$\text{Nepieciešamais vienību daudzums (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\%)} \times 0,5$$

Turpmākas asiņošanas gadījumā VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto aktivitātes līmeni plazmā (% no normas jeb SV/dl) attiecīgajā periodā. 1. tabulas datus var izmantot, lai saņemtu norādījumus par devām asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā:

1. tabula. Devas asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā		
Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 – 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbspēju traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).

Ievadāmā deva un ievadīšanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Ārstēšanas kursa laikā vēlams noteikt VIII asinsreces faktora līmeni plazmā, lai varētu aprēķināt nepieciešamo devu un atkārtotu injekciju biežumu. Īpaši, ja tiek īstenota masīva ķirurģiskā iejaukšanās, ir noteikti jāveic precīza aizstājterapijas kontrole, nosakot VIII faktora aktivitāti plazmā. Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, sasniedzot dažādus tā atjaunošanās līmeņus *in vivo* un uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus.

Profilakse

Ilgstošai asiņošanas profilaksei pacientiem ar smagu A hemofiliju ieteicamā deva ir 20 – 40 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas ar 2 – 3 dienu starplaiku.

Pediatriskā populācija

Pediatrisku pacientu (0–18 gadu vecumā) deva terapijai pēc nepieciešamības neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā profilaktiskai terapijai.

Lietošanas veids

ADVATE jāievada intravenozi. Ja injekciju neveic veselības aprūpes speciālists, nepieciešama īpaša apmācība.

Ievadīšanas ātrums jāizvēlas tāds, lai pacientam tas būtu komfortabli, nepārsniedzot 10 ml/min.

Pēc sagatavošanas skāidums ir dzidrs, bezkrāsains, bez daļiņām, un tā pH ir 6,7–7,3.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai peles vai kāmjā proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, lietojot ADVATE. Zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnu. Ja rodas paaugstinātas jutības simptomi, pacientam jāzina, ka zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu. Pacienti jāinformē par pārmērīga jutīguma simptomu agrīnām pazīmēm, piemēram, niezi, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Anafilaktiskā šoka gadījumā jāveic standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti, un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties arī pēc pirmajām 100 iedarbības dienām.

Atkārtotas inhibitoru (zema titra) veidošanās gadījumi novēroti pēc viena VIII faktora produkta nomaiņas ar citu iepriekš ārstētiem pacientiem ar inhibitoru veidošanos anamnēzē pēc vairāk nekā 100 iedarbības dienām. Tāpēc pēc jebkuru zāļu nomaiņas ar citu ir ieteicams rūpīgi novērot visus pacientus, vai tiem neveidojas inhibitori.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori, kas pastāv īslaicīgi vai pastāvīgi saglabājas kā zema titra inhibitori, rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāvada ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

Ar katetru saistītas ārstēšanas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (central venous access device – CVAD), jāapsver ar CVAD saistītu komplikāciju risks, kas ietver lokālas infekcijas, bakterēmiju un trombozi katetra vietā.

Apsvērumi saistībā ar palīgvielām

Nātrijs

Šīs zāles satur 10 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu pacienta saikni ar zāļu sērijas numuru.

Pediatriskā populācija

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par ADVATE mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ar VIII faktoru nav veikti reprodukcijas pētījumi ar dzīvniekiem. Ņemot vērā to, ka A hemofilija sievietēm ir reti sastopama, nav pieejami dati par VIII faktora lietošanas pieredzi grūtniecības un zīdīšanas laikā. Tāpēc grūtniecības laikā un barojot bērnu ar krūti VIII faktors būtu lietojams tikai tad, ja tā noteicis ārsts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila apkopojums

Ar ADVATE veiktos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļauti 418 pacientu, kas saņēma ADVATE vismaz vienu reizi, kopumā ziņots par 93 nevēlamām blakusparādībām (*adverse drug reactions, ADRs*). Visbiežāk novērotās ADRs bija neitralizējošu antivielu pret VIII asinsreces faktoru (inhibitoru) veidošanās, galvassāpes un drudzis.

Paaugstinātas jutības reakcijas (kas var ietvert angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, ģeneralizētu nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letarģiju, sliktu dūšu, nemieru, tahikardiju, smaguma sajūtu krūtīs, troksni ausīs, vemšanu, sēkšanu) tika novērotas reti, kas dažos gadījumos varēja attīstīties par smagas pakāpes anafilaksi (tostarp šoku).

Iespējama antivielu veidošanās pret peles un/vai kāmjā proteīnu un ar to saistītas paaugstinātas jutības reakcijas.

A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp ADVATE, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Blakusparādību apkopojums tabulā

2. tabulā norādīts dažādos klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos konstatēto zāļu blakusparādību skaits. Tabulā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK un ieteicamais termina līmenis).

Biežuma kategorijas tiek definētas saskaņā ar sekojošu metodi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamo blakusparādību biežums sakārtots dilstošā nopietnības pakāpes secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
Infekcijas un parazītozes	Gripa	Retāk
	Laringīts	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana	Retāk (IeĀP) ^d Ļoti bieži (IeNP) ^d
	Limfangīts	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiskas reakcijas	Nav zināms
	Paaugstināta jutība ^c	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Retāk
	Atmiņas traucējumi	Retāk
	Ģibonis	Retāk
	Trīce	Retāk
	Migrēna	Retāk
	Garšas sajūtas pārmaiņa	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	Retāk
Acu slimības	Acu iekaisums	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma	Retāk
	Karstuma viļņi	Retāk
	Bālums	Retāk
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Apgrūtināta elpošana	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Retāk
	Sāpes vēdera augšdaļā	Retāk
	Slikta dūša	Retāk
	Vemšana	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Retāk
	Izsitumi	Retāk
	Pastiprināta svīšana	Retāk
	Nātrene	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija	Bieži
	Perifērā tūska	Retāk
	Sāpes krūtīs	Retāk
	Spiediena sajūta krūtīs	Retāk
	Drebuļi	Retāk
	Slikta pašsajūta	Retāk

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
	Hematoma asinsvada punkcijas vietā	Retāk
	Nogurums	Nav zināms
	Reakcija injekcijas vietā	Nav zināms
	Nespēks	Nav zināms
Izmeklējumi	Palielināts monocītu skaits	Retāk
	Pazemināts VIII asinsreces faktora līmenis ^b	Retāk
	Samazināts hematokrīts	Retāk
	Novirzes no normas laboratoriskajos izmeklējumos	Retāk
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām	Komplikācijas pēc manipulācijām	Retāk
	Asiņošana pēc manipulācijām	Retāk
	Reakcija manipulācijas veikšanas vietā	Retāk

- Parādības sastopamība tika aprēķināta no pacientu, kuri saņēma ADVATE, kopējā skaita (418).
- VIII asinsreces faktora līmenis negaidīti pazeminājās vienam pacientam, kuram pēc operācijas tika ilgstoši ievadīts ADVATE (10. - 14. pēcoperācijas dienā). Šajā periodā saglabājās hemostāze, un gan VIII faktora līmenis plazmā, gan klīrensa rādītājs atgriezās līdz normālam līmenim 15. pēcoperācijas dienā. Pēc pastāvīgās infūzijas pabeigšanas un pētījuma beigās veikto VIII asinsreces faktora inhibitoru testu pārbaudes rezultāti bija negatīvi.
- ADR izskaidrots tālāk esošajā sadaļā.
- Biežums ir balstīts uz FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti, IeNP = iepriekš neārstēti pacienti.

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Ražošanas procesa atlieku specifiskās ADRs

No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem noteica antiviēlas pret Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnu proteīnu, 3 pacientiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu līmeņa attīstības tendence. Četriem pacientiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties maksimālajā punktā, un vienam pacientam konstatēja abas pazīmes, bet bez klīniskiem simptomiem. No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem izvērtēja antiviēlas pret murīna IgG, 10 indivīdiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu pret murīna IgG līmeņa attīstības tendence, 2 indivīdiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties savā maksimālajā punktā un vienam pacientam bija abas pazīmes. Saskaņā ar ziņojumiem 4 no šiem pacientiem pēc izpēti pakļautā produkta atkārtotas ievadīšanas tika konstatētas atsevišķas nātrenes, niezes un izsitumu epizodes, kā arī nēdaudz palielināts eozinofilu skaits.

Paaugstināta jutība

Alerģiska tipa reakcijas ietver anafilaksi, un tās izpaužas kā reibonis, parestēzija, izsitumi, pietvīkums, sejas pietvīkums, nātrene un nieze.

Pediātriskā populācija

Klīniskajos pētījumos netika konstatētas citas ar vecumu saistītas specifiskas blakusparādību atšķirības, kā tikai inhibitoru izveidošanās iepriekš neārstētiem pediātriskiem pacientiem (previously untreated patients – IeNP), kā arī ar katetriem saistītas komplikācijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinanta VIII asinsreces faktora pārdozēšanas simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, VIII asinsreces faktors. ATĶ kods: B02BD02.

VIII faktora/Villebranda faktora komplekss sastāv no divām molekulām (VIII faktora un Villebranda faktora) ar atšķirīgām fizioloģiskām funkcijām. ADVATE satur rekombinantu VIII asinsreces faktoru (alfa oktokogs) – glikoproteīnu, kas bioloģiski līdzīgs cilvēka plazmā esošam VIII faktora glikoproteīnam.

Alfa oktokogs ir glikoproteīns, kas sastāv no 2332 aminoskābēm un kura aptuvenā molekulmasa ir 280 kD. Ievadot infūzijas veidā pacientam ar hemofiliju, alfa oktokogs saistās ar endogēno Villebranda faktoru pacienta asinsritē. Aktivētais VIII faktors darbojas kā aktivēto IX faktora kofaktors, paātrinot X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārvērš protrombīnu par trombīnu. Tad trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu un var veidoties trombs. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts pārmantots asinsreces traucējums pazeminātas VIII faktora aktivitātes dēļ, un tā izraisa plašu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos, vai nu spontānu, vai nejaušas, vai ķirurģiskas traumas dēļ. VIII faktora līmenis plazmā tiek palielināts ar aizstājterapiju, tādējādi ļaujot uz laiku novērst faktora VIII deficītu un noslieci uz asiņošanu.

Ir apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju (ITI) pacientiem ar inhibitoriem. Pētījuma PUP 060103 apakšpētījumā tika dokumentētas ITI terapijas 11 IeNP. 30 pediatrikās izpētes dalībniekiem ar ITI tika veikts retrospektīvs shēmas pārskats (pētījumā 060703). Neinvazīvā prospektīvā reģistrā (PASS-INT-004) dokumentēja ITI 44 pediatrikajiem un pieaugušajiem izpētes dalībniekiem, no kuriem 36 pabeidza ITI terapiju. Dati uzrāda, ka imūnā tolerance varētu būt sasniegta.

Pētījumā 060201 tika salīdzinātas divas ilgtermiņa profilaktiskas ārstēšanas shēmas 53 iepriekš ārstētiem pacientiem: uz farmakokinētiskajām īpašībām balstīta, individualizēta devas lietošanas shēma (VIII faktors diapazonā no 20 līdz 80 SV uz ķermeņa masas kg 72 ± 6 sundu laikā, $n=23$) ar standarta profilaktisku devas lietošanas shēmu (no 20 līdz 40 SV/kg ik pēc 48 ± 6 stundām, $n=30$). Uz farmakokinētiskajām īpašībām balstītās devas lietošanas shēmas (saskaņā ar īpašu formulu) mērķis bija saglabāt VIII faktora līmeni $\geq 1\%$ 72 stundu devas lietošanas starplaikā. Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka divas profilaktiskas devas lietošanas shēmas ir salīdzināmas asiņošanas gadījumu biežuma ziņā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma „Imūnās tolerances indukcija A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu), kuriem ir veidojušies VIII faktora inhibitori” un „Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu)” ar ADVATE visās A hemofilijas pediatrikās populācijās (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu) apakšgrupās rezultātus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Visi ar ADVATE veiktie farmakokinētiskās pētījumi tika veikti iepriekš ārstētiem pacientiem ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (sākotnēji VIII faktors $\leq 2\%$). Plazmas paraugu analīzi veica centrālā laboratorijā, izmantojot vienpakāpes asinsreces testu.

Par kopumā 195 pacientiem ar smagas pakāpes hemofiliju (sākumstadijas VII faktora līmenis $<1\%$) iegūtie dati nodrošināja farmakokinētiskos parametrus, kas atbilstoši protokolam tika iekļauti farmakokinētisko īpašību analīzes datu kopā. Farmakokinētisko parametru apkopošanā tika izmantotas šīs analīzes kategorijas: zīdaiņi (no 2 mēnešiem līdz <2 gadiem), bērni (no 2 līdz <5 gadiem), vecāki

bērni (no 5 līdz <12 gadiem), pusaudži (no 12 līdz <18 gadiem) un pieaugušie (18 gadus veci un vecāki), kuru vecums tika noteikts farmakokinētiskās infūzijas ievadīšanas brīdī.

3. tabula ADVATE farmakokinētisko parametru apkopojums atbilstoši pacientu ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (VIII faktors $\leq 12\%$) vecuma grupām					
Parametrs (vidējā $\pm$ standarta novirze)	Zīdaiņi (n=5)	Bērni (n=30)	Vecāki bērni (n=18)	Pusaudži (n=33)	Pieaugušie (n=109)
Kopējais AUC (SV*st./dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Koriģētā pakāpeniskā atjaunošanās $C_{\max}$ (SV/dl uz SV/kg) ^a	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Pussabrukšanas periods (st.)	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
Maksimālā koncentrācija plazmā pēc infūzijas (SV/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Vidējais uzturēšanās laiks ķermenī (st.)	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
Izkliedes tilpums stabilas koncentrācijas stāvoklī (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
Klīrenss (ml/kg*st)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

^a Aprēķinātais ($C_{\max}$ — VIII faktora līmenis sākumstadijā) iegūts, dalot ar devu, kas izteikta ar SV/kg, kur $C_{\max}$ ir maksimālais VIII faktora mērījums pēc infūzijas.

ADVATE lietošanas drošuma un hemostatiskā iedarbība pediatrikās populācijas pacientiem ir līdzīga pieaugušajiem pacientiem novērotajai. Koriģētā atjaunošanās un terminālais pusperiods maziem bērniem (jaunākiem par 6 gadiem) bija par aptuveni 20% zemāks nekā pieaugušajiem, kas daļēji var būt tāpēc, ka jaunākiem pacientiem ir lielāks plazmas tilpums uz kg ķermeņa masas.

Pašlaik nav pieejami ADVATE farmakokinētikas dati iepriekš neārstētiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtas toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, lokālu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts

Nātrija hlorīds

Histidīns

Trehaloze

Kalcija hlorīds

Trometamols

Polisorbāts 80

Glutations (reducēts).

Šķīdinātājs

Sterilizēts ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Tomēr ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 3 stundu laikā 25°C temperatūrā.

Uzglabāšanas termiņa laikā zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. 6 mēnešu uzglabāšanas perioda beigās istabas temperatūrā ir jāatzīmē uz zāļu iepakojuma. Zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesalsdēt.

ADVATE ar BAXJECT II ierīci: uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

ADVATE BAXJECT III sistēmā: uzglabāt noslēgtu blisteri ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gan pulvera flakons, gan flakons, kas satur 5 ml šķīdinātāja ir izgatavots no I klases stikla un ir noslēgts ar hlorbutila gumijas vai bromobutila gumijas aizbāzni. Zāles tiek nodrošinātas kādā no tālāk norādītajiem komplektiem.

- ADVATE ar BAXJECT II ierīci: katrs iepakojums satur flakonu ar pulveri, un flakonu ar 5 ml šķīdinātāja un ierīci šķīdināšanai (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III sistēmā: katrs iepakojums satur lietošanai gatavu BAXJECT III sistēmu noslēgtā blisterī (pulvera flakons un flakons, kas satur 5 ml šķīduma ir iepriekš samontēti ar šķīduma sagatavošanas sistēmu).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un un citi norādījumi par rīkošanos

ADVATE ir jāievada intravenozi pēc pulvera izšķīdināšanas.

Sagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīku daļiņu un/vai tas nav mainījis krāsu.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

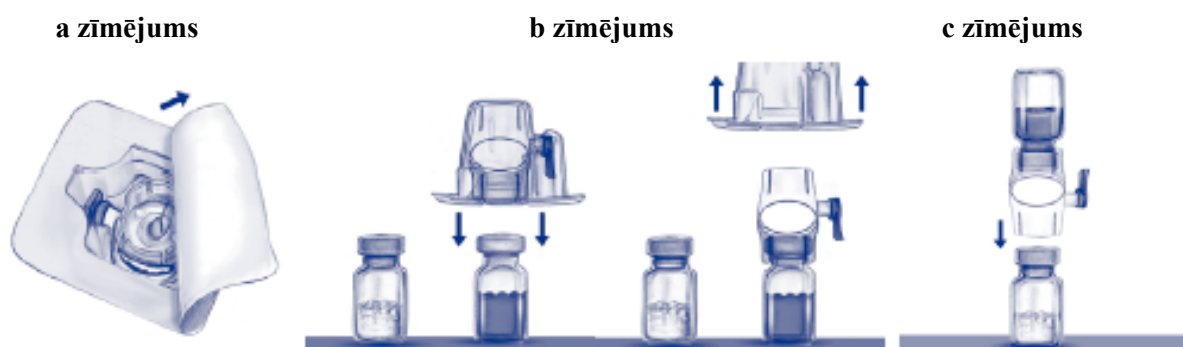
Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai kuros ir nogulsnes.

- Ievadīšanai ir nepieciešama luera šļirce.
- Ievadiet trīs stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
- Pēc izšķīdināšanas zāles neatdzesēt.
- Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu ar BAXJECT II ierīci

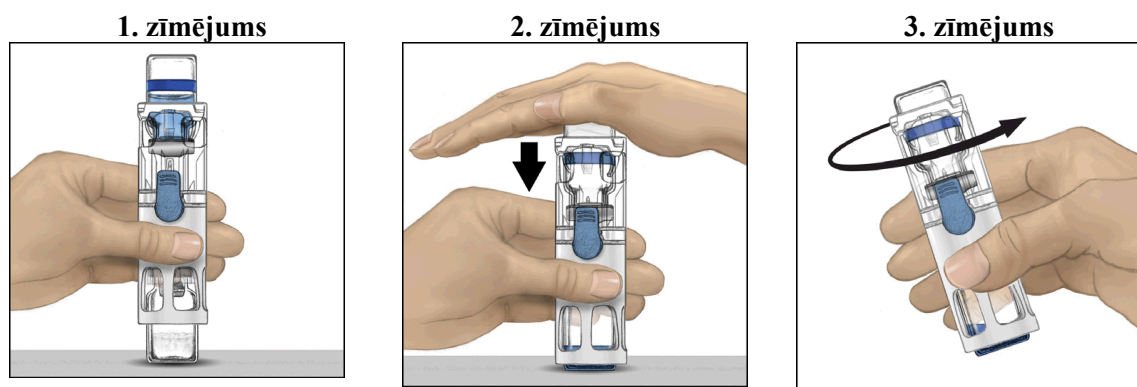
- Šķīdināšanai izmantojiet tikai sterilizēto ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā.

- Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 - Izmantojiet aseptisku tehniku:
1. Ja zāles glabātas ledusskapī, izņemiet ADVATE pulvera un šķīdinātāja flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C - 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Noņemiet pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus.
 4. Notīriet aizbāžņus ar spirta salveti. Novietojiet flakonus uz tīras, līdzenas virsmas.
 5. Atveriet BAXJECT II ierīces iepakojumu, noplēšot papīra pārklājumu, neaizskarot iepakojuma saturu (a zīmējums). Neizņemiet ierīci no iepakojuma. Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 6. Apgrieziet iepakojumu otrādi un izduriet plastmasas durkli cauri šķīdinātāja aizbāžnim. Saņemiet iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no BAXJECT II (b zīmējums). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces.
 7. Izšķīdināšanai drīkst izmantot tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā. Apgrieziet šķīdinātāja flakonu ar pievienoto BAXJECT II ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons atrastos ierīcei virspusē. Izduriet balto plastmasas durkli cauri ADVATE pulvera aizbāžnim. Vakuums ievilks šķīdinātāju ADVATE pulvera flakonā (c zīmējums).
 8. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pārliecinieties, ka ADVATE pulveris ir pilnīgi izšķīdis, jo citādi sagatavotais šķīdums viss neizkļūs cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Šķīduma sagatavošana ar BAXJECT III sistēmu

- Nelietot, ja blistera pārklājums nav pilnībā noslēgts.
1. Ja zāles tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteru (satur pulvera un šķīdinātāja flakonus, kas ir iepriekš samontēti ar sistēmu) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Atveriet ADVATE iepakojumu, noplēšot pārklājumu. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
 4. Novietojiet ADVATE uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu uz augšu (1. zīmējums). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas nav norādīts tālākās darbībās.
 5. Ar vienu roku turot ADVATE BAXJECT III sistēmā, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz sistēma ir pilnībā saķlauta un šķīdinātājs ieplūst ADVATE flakonā (2. zīmējums). Nekustiniet sistēmu, kamēr pārvade nav pabeigta.
 6. Pārliecinieties, ka šķīdinātāja pārvade ir pabeigta. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Visam ADVATE pulverim noteikti ir jābūt pilnībā izšķīdušam, citādi ne viss sagatavotais šķīdums izies cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Ievadīšana:

Izmantojiet aseptisku tehniku:

Kad vien to ļauj šķīdums un iepakojums, pirms ievadīšanas parenterāli ievadāmas zāles ir jāpārbauda, vai tās nesatur cietas daļiņas. Drīkst lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu.

1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces/BAXJECT III sistēmas. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II ierīcei/BAXJECT III sistēmai.
2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonom ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavotu šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli.
3. Atvienojiet šļirci.
4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu. Injicējiet intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. Pirms ADVATE ievadīšanas un tās laikā jānosaka pulss. Ja tas stipri paātrinājies, parasti ievadīšanas ātruma samazināšana vai īslaicīga injekcijas pārtraukšana ļauj simptomiem ātri izzust. (Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vīne
Austrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 2. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Alfa oktokogs (*Octocog alfa*), cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS) 2000 SV/flakonā. Pēc izšķīdināšanas ADVATE satur aptuveni 400 SV/ml cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa oktokoga.

Iedarbības stiprumu (SV) nosaka, izmantojot Eiropas Farmakopejas hromogēnisko testu, ADVATE specifiskā aktivitāte ir aptuveni 4 520-11 300 SV/mg proteīnu. Alfa oktokogs (cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS)) ir attīrīts proteīns, kas satur 2332 aminoskābes. Tas ir ražots izmantojot ģenētiski pārveidotas Ķīnas kāmjū olnīcu šūnas. Izgatavojot šūnu kultivēšanas procesā, attīrīšanas gaitā vai galīgās zāļu formas izveidē netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes (eksogēni) plazmas proteīni.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Šīs zāles satur 0,45 mmol nātrija (10 mg) katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: balts vai gandrīz balts irdens pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu). ADVATE ir indicēts visām vecuma grupām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā, un nodrošinot pieejamu reanimācijas iespēju anafilaksijas gadījumā.

Devas

Devas un aizstājterapijas ilgums atkarīgs no VIII faktora trūkuma pakāpes, asiņošanas vietas un apjoma, kā arī no pacienta klīniskā stāvokļa.

VIII faktora vienību skaitu izsaka starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst VIII faktora zāļu PVO standartam. VIII faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentuāli (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu), vai SV (attiecībā pret VIII faktora plazmā starptautisko standartu).

Viena VIII faktora aktivitātes starptautiskā vienība (SV) atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normālas cilvēka plazmas.

Terapija pēc nepieciešamības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins izriet no empīriskā novērojuma, ka viena VIII faktora SV uz kg ķermeņa masas paaugstina VIII faktora aktivitāti plazmā par 2 SV/dl. Nepieciešamo devu nosaka, izmantojot šādu formulu:

$$\text{Nepieciešamais vienību daudzums (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\%)} \times 0,5$$

Turpmākas asiņošanas gadījumā VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto aktivitātes līmeni plazmā (% no normas jeb SV/dl) attiecīgajā periodā. 1. tabulas datus var izmantot, lai saņemtu norādījumus par devām asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā:

1. tabula. Devas asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā		
Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 – 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbspēju traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).

Ievadāmā deva un ievadīšanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Ārstēšanas kursa laikā vēlams noteikt VIII asinsreces faktora līmeni plazmā, lai varētu aprēķināt nepieciešamo devu un atkārtotu injekciju biežumu. Īpaši, ja tiek īstenota masīva ķirurģiskā iejaukšanās, ir noteikti jāveic precīza aizstājterapijas kontrole, nosakot VIII faktora aktivitāti plazmā. Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, sasniedzot dažādus tā atjaunošanās līmeņus *in vivo* un uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus.

Profilakse

Ilgstošai asiņošanas profilaksei pacientiem ar smagu A hemofiliju ieteicamā deva ir 20 – 40 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas ar 2 – 3 dienu starplaiku.

Pediatriskā populācija

Pediatrisku pacientu (0–18 gadu vecumā) deva terapijai pēc nepieciešamības neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā profilaktiskai terapijai.

Lietošanas veids

ADVATE jāievada intravenozi. Ja injekciju neveic veselības aprūpes speciālists, nepieciešama īpaša apmācība.

Ievadīšanas ātrums jāizvēlas tāds, lai pacientam tas būtu komfortabli, nepārsniedzot 10 ml/min.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains, bez daļiņām, un tā pH ir 6,7–7,3.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai peles vai kāmjā proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, lietojot ADVATE. Zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnu. Ja rodas paaugstinātas jutības simptomi, pacientam jāzina, ka zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu. Pacienti jāinformē par pārmērīga jutīguma simptomu agrīnām pazīmēm, piemēram, niezi, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Anafilaktiskā šoka gadījumā jāveic standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti, un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties arī pēc pirmajām 100 iedarbības dienām.

Atkārtotas inhibitoru (zema titra) veidošanās gadījumi novēroti pēc viena VIII faktora produkta nomaiņas ar citu iepriekš ārstētiem pacientiem ar inhibitoru veidošanos anamnēzē pēc vairāk nekā 100 iedarbības dienām. Tāpēc pēc jebkuru zāļu nomaiņas ar citu ir ieteicams rūpīgi novērot visus pacientus, vai tiem neveidojas inhibitori.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori, kas pastāv īslaicīgi vai pastāvīgi saglabājas kā zema titra inhibitori, rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāvada ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

Ar katetru saistītas ārstēšanas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (central venous access device – CVAD), jāapsver ar CVAD saistītu komplikāciju risks, kas ietver lokālas infekcijas, bakterēmiju un trombozi katetra vietā.

Apsvērumi saistībā ar palīgvielām

Nātrijs

Šīs zāles satur 10 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu pacienta saikni ar zāļu sērijas numuru.

Pediatriskā populācija

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par ADVATE mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ar VIII faktoru nav veikti reprodukcijas pētījumi ar dzīvniekiem. Ņemot vērā to, ka A hemofilija sievietēm ir reti sastopama, nav pieejami dati par VIII faktora lietošanas pieredzi grūtniecības un zīdīšanas laikā. Tāpēc grūtniecības laikā un barojot bērnu ar krūti VIII faktors būtu lietojams tikai tad, ja tā noteicis ārsts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila apkopojums

Ar ADVATE veiktos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļauti 418 pacientu, kas saņēma ADVATE vismaz vienu reizi, kopumā ziņots par 93 nevēlamām blakusparādībām (*adverse drug reactions, ADRs*). Visbiežāk novērotās ADRs bija neitralizējošu antivielu pret VIII asinsreces faktoru (inhibitoru) veidošanās, galvassāpes un drudzis.

Paaugstinātas jutības reakcijas (kas var ietvert angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, ģeneralizētu nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letarģiju, slikto dūšu, nemieru, tahikardiju, smaguma sajūtu krūtīs, troksni ausīs, vemšanu, sēkšanu) tika novērotas reti, kas dažos gadījumos varēja attīstīties par smagas pakāpes anafilaksi (tostarp šoku).

Iespējama antivielu veidošanās pret peles un/vai kāmjā proteīnu un ar to saistītas paaugstinātas jutības reakcijas.

A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp ADVATE, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Blakusparādību apkopojums tabulā

2. tabulā norādīts dažādos klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos konstatēto zāļu blakusparādību skaits. Tabulā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK un ieteicamais termina līmenis).

Biežuma kategorijas tiek definētas saskaņā ar sekojošu metodi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamo blakusparādību biežums sakārtots dilstošā nopietnības pakāpes secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
Infekcijas un parazītozes	Gripa	Retāk
	Laringīts	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana	Retāk (IeĀP) ^d Ļoti bieži (IeNP) ^d
	Limfangīts	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiskas reakcijas	Nav zināms
	Paaugstināta jutība ^c	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Retāk
	Atmiņas traucējumi	Retāk
	Ģībonis	Retāk
	Trīce	Retāk
	Migrēna	Retāk
	Garšas sajūtas pārmaiņa	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	Retāk
Acu slimības	Acu iekaisums	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma	Retāk
	Karstuma viļņi	Retāk
	Bālums	Retāk
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Apgrūtināta elpošana	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Retāk
	Sāpes vēdera augšdaļā	Retāk
	Slikta dūša	Retāk
	Vemšana	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Retāk
	Izsitumi	Retāk
	Pastiprināta svīšana	Retāk
	Nātrene	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija	Bieži
	Perifērā tūska	Retāk
	Sāpes krūtīs	Retāk
	Spiediena sajūta krūtīs	Retāk
	Drebuļi	Retāk
	Slikta pašsajūta	Retāk

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
	Hematoma asinsvada punkcijas vietā	Retāk
	Nogurums	Nav zināms
	Reakcija injekcijas vietā	Nav zināms
	Nespēks	Nav zināms
Izmeklējumi	Palielināts monocītu skaits	Retāk
	Pazemināts VIII asinsreces faktora līmenis ^b	Retāk
	Samazināts hematokrīts	Retāk
	Novirzes no normas laboratoriskajos izmeklējumos	Retāk
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām	Komplikācijas pēc manipulācijām	Retāk
	Asiņošana pēc manipulācijām	Retāk
	Reakcija manipulācijas veikšanas vietā	Retāk

- Parādības sastopamība tika aprēķināta no pacientu, kuri saņēma ADVATE, kopējā skaita (418).
- VIII asinsreces faktora līmenis negaidīti pazeminājās vienam pacientam, kuram pēc operācijas tika ilgstoši ievadīts ADVATE (10. - 14. pēcoperācijas dienā). Šajā periodā saglabājās hemostāze, un gan VIII faktora līmenis plazmā, gan klīrensa rādītājs atgriezās līdz normālam līmenim 15. pēcoperācijas dienā. Pēc pastāvīgās infūzijas pabeigšanas un pētījuma beigās veikto VIII asinsreces faktora inhibitoru testu pārbaudes rezultāti bija negatīvi.
- ADR izskaidrots tālāk esošajā sadaļā.
- Biežums ir balstīts uz FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti, IeNP = iepriekš neārstēti pacienti.

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Ražošanas procesa atlieku specifiskās ADRs

No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem noteica antivielas pret Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnu proteīnu, 3 pacientiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu līmeņa attīstības tendence. Četriem pacientiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties maksimālajā punktā, un vienam pacientam konstatēja abas pazīmes, bet bez klīniskiem simptomiem. No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem izvērtēja antivielas pret murīna IgG, 10 indivīdiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu pret murīna IgG līmeņa attīstības tendence, 2 indivīdiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties savā maksimālajā punktā un vienam pacientam bija abas pazīmes. Saskaņā ar ziņojumiem 4 no šiem pacientiem pēc izpēti pakļautā produkta atkārtotas ievadīšanas tika konstatētas atsevišķas nātrenes, niezes un izsitumu epizodes, kā arī nedaudz palielināts eozinofilu skaits.

Paaugstināta jutība

Alerģiska tipa reakcijas ietver anafilaksi, un tās izpaužas kā reibonis, parestēzija, izsitumi, pietūkums, sejas pietūkums, nātrene un nieze.

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos netika konstatētas citas ar vecumu saistītas specifiskas blakusparādību atšķirības, kā tikai inhibitoru izveidošanās iepriekš neārstētiem pediatriskiem pacientiem (previously untreated patients – IeNP), kā arī ar katetriem saistītas komplikācijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinanta VIII asinsreces faktora pārdozēšanas simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, VIII asinsreces faktors. ATĶ kods: B02BD02.

VIII faktora/Villebranda faktora komplekss sastāv no divām molekulām (VIII faktora un Villebranda faktora) ar atšķirīgām fizioloģiskām funkcijām. ADVATE satur rekombinantu VIII asinsreces faktoru (alfa oktokogs) – glikoproteīnu, kas bioloģiski līdzīgs cilvēka plazmā esošam VIII faktora glikoproteīnam.

Alfa oktokogs ir glikoproteīns, kas sastāv no 2332 aminoskābēm un kura aptuvenā molekulmasa ir 280 kD. Ievadot infūzijas veidā pacientam ar hemofiliju, alfa oktokogs saistās ar endogēno Villebranda faktoru pacienta asinsritē. Aktivētais VIII faktors darbojas kā aktivēto IX faktora kofaktors, paātrinot X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārvērš protrombīnu par trombīnu. Tad trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu un var veidoties trombs. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts pārmantots asinsreces traucējums pazeminātas VIII faktora aktivitātes dēļ, un tā izraisa plašu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos, vai nu spontānu, vai nejaušas, vai ķirurģiskas traumas dēļ. VIII faktora līmenis plazmā tiek palielināts ar aizstājterapiju, tādējādi ļaujot uz laiku novērst faktora VIII deficītu un noslieci uz asiņošanu.

Ir apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju (ITI) pacientiem ar inhibitoriem. Pētījuma PUP 060103 apakšpētījumā tika dokumentētas ITI terapijas 11 IeNP. 30 pediatrikās izpētes dalībniekiem ar ITI tika veikts retrospektīvs shēmas pārskats (pētījumā 060703). Neinvazīvā prospektīvā reģistrā (PASS-INT-004) dokumentēja ITI 44 pediatrikajiem un pieaugušajiem izpētes dalībniekiem, no kuriem 36 pabeidza ITI terapiju. Dati uzrāda, ka imūnā tolerance varētu būt sasniegta.

Pētījumā 060201 tika salīdzinātas divas ilgtermiņa profilaktiskas ārstēšanas shēmas 53 iepriekš ārstētiem pacientiem: uz farmakokinētiskajām īpašībām balstīta, individualizēta devas lietošanas shēma (VIII faktors diapazonā no 20 līdz 80 SV uz ķermeņa masas kg 72 ± 6 undu laikā, $n=23$) ar standarta profilaktisku devas lietošanas shēmu (no 20 līdz 40 SV/kg ik pēc 48 ± 6 stundām, $n=30$). Uz farmakokinētiskajām īpašībām balstītās devas lietošanas shēmas (saskaņā ar īpašu formulu) mērķis bija saglabāt VIII faktora līmeni $\geq 1\%$ 72 stundu devas lietošanas starplaikā. Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka divas profilaktiskas devas lietošanas shēmas ir salīdzināmas asiņošanas gadījumu biežuma ziņā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma „Imūnās tolerances indukcija A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu), kuriem ir veidojušies VIII faktora inhibitori” un „Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu)” ar ADVATE visās A hemofilijas pediatrikās populācijās (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu) apakšgrupās rezultātus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Visi ar ADVATE veiktie farmakokinētiskie pētījumi tika veikti iepriekš ārstētiem pacientiem ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (sākotnēji VIII faktors $\leq 2\%$). Plazmas paraugu analīzi veica centrālā laboratorijā, izmantojot vienpakāpes asinsreces testu.

Par kopumā 195 pacientiem ar smagas pakāpes hemofiliju (sākumstadijas VII faktora līmenis $<1\%$) iegūtie dati nodrošināja farmakokinētiskos parametrus, kas atbilstoši protokolam tika iekļauti farmakokinētisko īpašību analīzes datu kopā. Farmakokinētisko parametru apkopošanā tika izmantotas šīs analīzes kategorijas: zīdaiņi (no 2 mēnešiem līdz <2 gadiem), bērni (no 2 līdz <5 gadiem), vecāki

bērni (no 5 līdz <12 gadiem), pusaudži (no 12 līdz <18 gadiem) un pieaugušie (18 gadus veci un vecāki), kuru vecums tika noteikts farmakokinētiskās infūzijas ievadīšanas brīdī.

3. tabula ADVATE farmakokinētisko parametru apkopojums atbilstoši pacientu ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (VIII faktors $\leq 12\%$) vecuma grupām					
Parametrs (vidējā ± standarta novirze)	Zīdaiņi (n=5)	Bērni (n=30)	Vecāki bērni (n=18)	Pusaudži (n=33)	Pieaugušie (n=109)
Kopējais AUC (SV*st./dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Koriģētā pakāpeniskā atjaunošanās C_{max} (SV/dl uz SV/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Pussabrukšanas periods (st.)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimālā koncentrācija plazmā pēc infūzijas (SV/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Vidējais uzturēšanās laiks ķermenī (st.)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Izkliedes tilpums stabilas koncentrācijas stāvoklī (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klīrenss (ml/kg*st)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Aprēķinātais (C_{max} — VIII faktora līmenis sākumstadijā) iegūts, dalot ar devu, kas izteikta ar SV/kg, kur C_{max} ir maksimālais VIII faktora mērījums pēc infūzijas.

ADVATE lietošanas drošuma un hemostatiskā iedarbība pediatrikās populācijas pacientiem ir līdzīga pieaugušajiem pacientiem novērotajai. Koriģētā atjaunošanās un terminālais pusperiods maziem bērniem (jaunākiem par 6 gadiem) bija par aptuveni 20% zemāks nekā pieaugušajiem, kas daļēji var būt tāpēc, ka jaunākiem pacientiem ir lielāks plazmas tilpums uz kg ķermeņa masas.

Pašlaik nav pieejami ADVATE farmakokinētikas dati iepriekš neārstētiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtas toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, lokālu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts

Nātrija hlorīds

Histidīns

Trehaloze

Kalcija hlorīds

Trometamols

Polisorbāts 80

Glutations (reducēts).

Šķīdinātājs

Sterilizēts ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Tomēr ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 3 stundu laikā 25°C temperatūrā.

Uzglabāšanas termiņa laikā zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. 6 mēnešu uzglabāšanas perioda beigās istabas temperatūrā ir jāatzīmē uz zāļu iepakojuma. Zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

ADVATE ar BAXJECT II ierīci: uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

ADVATE BAXJECT III sistēmā: uzglabāt noslēgtu blisteri ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gan pulvera flakons, gan flakons, kas satur 5 ml šķīdinātāja ir izgatavots no I klases stikla un ir noslēgts ar hlorbutila gumijas vai bromobutila gumijas aizbāzni. Zāles tiek nodrošinātas kādā no tālāk norādītajiem komplektiem.

- ADVATE ar BAXJECT II ierīci: katrs iepakojums satur flakonu ar pulveri, un flakonu ar 5 ml šķīdinātāja un ierīci šķīdināšanai (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III sistēmā: katrs iepakojums satur lietošanai gatavu BAXJECT III sistēmu noslēgtā blisterī (pulvera flakons un flakons, kas satur 5 ml šķīduma ir iepriekš samontēti ar šķīduma sagatavošanas sistēmu).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un un citi norādījumi par rīkošanos

ADVATE ir jāievada intravenozi pēc pulvera izšķīdināšanas.

Sagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīku daļiņu un/vai tas nav mainījis krāsu.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

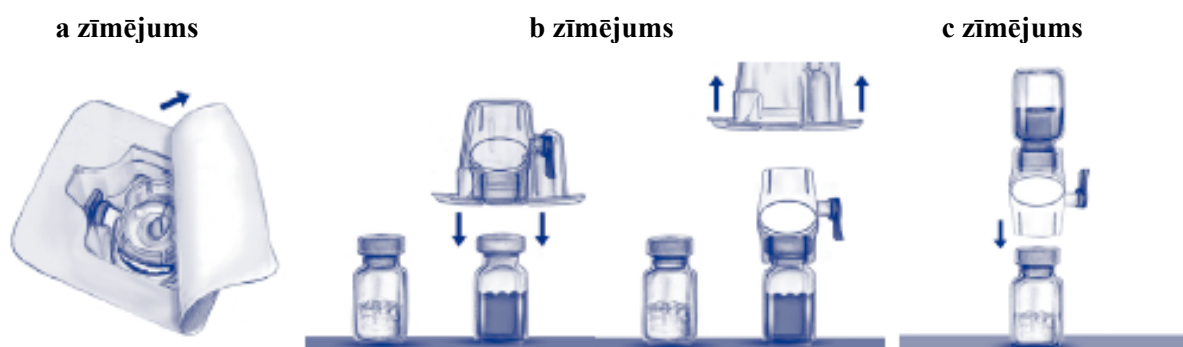
Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai kuros ir nogulsnes.

- Ievadīšanai ir nepieciešama luera šļirce.
- Ievadiet trīs stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
- Pēc izšķīdināšanas zāles neatdzesēt.
- Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu ar BAXJECT II ierīci

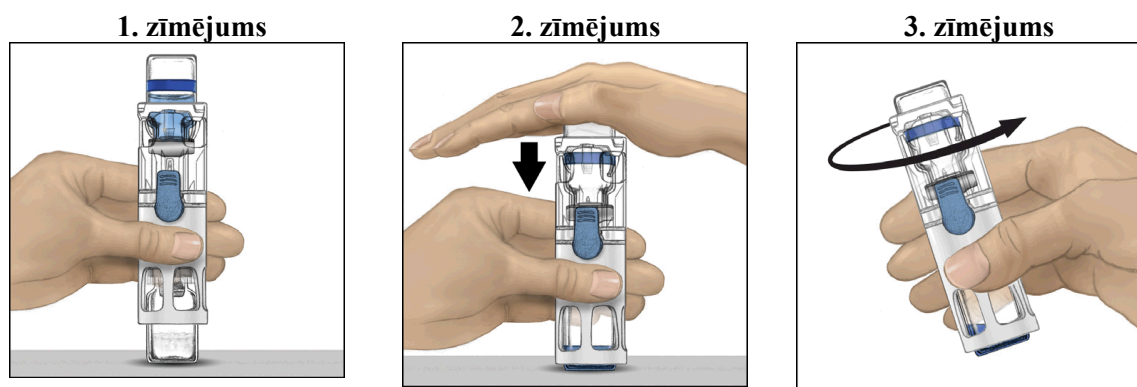
- Šķīdināšanai izmantojiet tikai sterilizēto ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā.

- Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 - Izmantojiet aseptisku tehniku:
1. Ja zāles glabātas ledusskapī, izņemiet ADVATE pulvera un šķīdinātāja flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C - 25 °C)
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Noņemiet pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus.
 4. Notīriet aizbāžņus ar spirta salveti. Novietojiet flakonus uz tīras, līdzenas virsmas.
 5. Atveriet BAXJECT II ierīces iepakojumu, noplēšot papīra pārklājumu, neaizskarot iepakojuma saturu (a zīmējums). Neizņemiet ierīci no iepakojuma. Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes
 6. Apgrieziet iepakojumu otrādi un izduriet plastmasas durkli cauri šķīdinātāja aizbāžņim. Saņemiet iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no BAXJECT II (b zīmējums). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces.
 7. Izšķīdināšanai drīkst izmantot tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā. Apgrieziet šķīdinātāja flakonu ar pievienoto BAXJECT II ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons atrastos ierīcei virspusē. Izduriet balto plastmasas durkli cauri ADVATE pulvera aizbāžņim. Vakuums ievilks šķīdinātāju ADVATE pulvera flakonā (c zīmējums).
 8. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pārliecinieties, ka ADVATE pulveris ir pilnīgi izšķīdis, jo citādi sagatavotais šķīdums viss neizkļūs cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Šķīduma sagatavošana ar BAXJECT III sistēmu

- Nelietot, ja blistera pārklājums nav pilnībā noslēgts.
1. Ja zāles tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteru (satur pulvera un šķīdinātāja flakonus, kas ir iepriekš samontēti ar sistēmu) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Atveriet ADVATE iepakojumu, noplēšot pārklājumu. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
 4. Novietojiet ADVATE uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu uz augšu (1. zīmējums). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas nav norādīts tālākās darbībās.
 5. Ar vienu roku turot ADVATE BAXJECT III sistēmā, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz sistēma ir pilnībā saķlauta un šķīdinātājs ieplūst ADVATE flakonā (2. zīmējums). Nekustiniet sistēmu, kamēr pārvade nav pabeigta.
 6. Pārliecinieties, ka šķīdinātāja pārvade ir pabeigta. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Visam ADVATE pulverim noteikti ir jābūt pilnībā izšķīdušam, citādi ne viss sagatavotais šķīdums izies cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Ievadīšana:

Izmantojiet aseptisku tehniku:

Kad vien to ļauj šķīdums un iepakojums, pirms ievadīšanas parenterāli ievadāmas zāles ir jāpārbauda, vai tās nesatur cietas daļiņas. Drīkst lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu.

1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces/BAXJECT III sistēmas. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II ierīcei/BAXJECT III sistēmai.
2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonom ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavotu šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli.
3. Atvienojiet šļirci.
4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu. Injicējiet intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. Pirms ADVATE ievadīšanas un tās laikā jānosaka pulss. Ja tas stipri paātrinājies, parasti ievadīšanas ātruma samazināšana vai īslaicīga injekcijas pārtraukšana ļauj simptomiem ātri izzust. (Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vīne
Austrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 2. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Alfa oktokogs (*Octocog alfa*), cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS) 3000 SV/flakonā. Pēc izšķīdināšanas ADVATE satur aptuveni 600 SV/ml cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa oktokoga.

Iedarbības stiprumu (SV) nosaka, izmantojot Eiropas Farmakopejas hromogēnisko testu, ADVATE specifiskā aktivitāte ir aptuveni 4 520-11 300 SV/mg proteīnu. Alfa oktokogs (cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS)) ir attīrīts proteīns, kas satur 2332 aminoskābes. Tas ir ražots izmantojot ģenētiski pārveidotas Ķīnas kāmjū olnīcu šūnas. Izgatavojot šūnu kultivēšanas procesā, attīrīšanas gaitā vai galīgās zāļu formas izveidē netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes (eksogēni) plazmas proteīni.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Šīs zāles satur 0,45 mmol nātrija (10 mg) katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: balts vai gandrīz balts irdens pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu). ADVATE ir indicēts visām vecuma grupām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā, un nodrošinot pieejamu reanimācijas iespēju anafilaksijas gadījumā.

Devas

Devas un aizstājterapijas ilgums atkarīgs no VIII faktora trūkuma pakāpes, asiņošanas vietas un apjoma, kā arī no pacienta klīniskā stāvokļa.

VIII faktora vienību skaitu izsaka starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst VIII faktora zāļu PVO standartam. VIII faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentuāli (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu), vai SV (attiecībā pret VIII faktora plazmā starptautisko standartu).

Viena VIII faktora aktivitātes starptautiskā vienība (SV) atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normālas cilvēka plazmas.

Terapija pēc nepieciešamības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins izriet no empīriskā novērojuma, ka viena VIII faktora SV uz kg ķermeņa masas paaugstina VIII faktora aktivitāti plazmā par 2 SV/dl. Nepieciešamo devu nosaka, izmantojot šādu formulu:

$$\text{Nepieciešamais vienību daudzums (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\%)} \times 0,5$$

Turpmākas asiņošanas gadījumā VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto aktivitātes līmeni plazmā (% no normas jeb SV/dl) attiecīgajā periodā. 1. tabulas datus var izmantot, lai saņemtu norādījumus par devām asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā:

1. tabula. Devas asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā		
Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 – 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbspēju traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).

Ievadāmā deva un ievadīšanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Ārstēšanas kursa laikā vēlams noteikt VIII asinsreces faktora līmeni plazmā, lai varētu aprēķināt nepieciešamo devu un atkārtotu injekciju biežumu. Īpaši, ja tiek īstenota masīva ķirurģiskā iejaukšanās, ir noteikti jāveic precīza aizstājterapijas kontrole, nosakot VIII faktora aktivitāti plazmā. Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, sasniedzot dažādus tā atjaunošanās līmeņus *in vivo* un uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus.

Profilakse

Ilgstošai asiņošanas profilaksei pacientiem ar smagu A hemofiliju ieteicamā deva ir 20 – 40 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas ar 2 – 3 dienu starplaiku.

Pediatriskā populācija

Pediatrisku pacientu (0–18 gadu vecumā) deva terapijai pēc nepieciešamības neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā profilaktiskai terapijai.

Lietošanas veids

ADVATE jāievada intravenozi. Ja injekciju neveic veselības aprūpes speciālists, nepieciešama īpaša apmācība.

Ievadīšanas ātrums jāizvēlas tāds, lai pacientam tas būtu komfortabli, nepārsniedzot 10 ml/min.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains, bez daļiņām, un tā pH ir 6,7–7,3.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai peles vai kāmjā proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, lietojot ADVATE. Zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnu. Ja rodas paaugstinātas jutības simptomi, pacientam jāzina, ka zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu. Pacienti jāinformē par pārmērīga jutīguma simptomu agrīnām pazīmēm, piemēram, niezi, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Anafilaktiskā šoka gadījumā jāveic standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti, un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties arī pēc pirmajām 100 iedarbības dienām.

Atkārtotas inhibitoru (zema titra) veidošanās gadījumi novēroti pēc viena VIII faktora produkta nomaiņas ar citu iepriekš ārstētiem pacientiem ar inhibitoru veidošanos anamnēzē pēc vairāk nekā 100 iedarbības dienām. Tāpēc pēc jebkuru zāļu nomaiņas ar citu ir ieteicams rūpīgi novērot visus pacientus, vai tiem neveidojas inhibitori.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori, kas pastāv īslaicīgi vai pastāvīgi saglabājas kā zema titra inhibitori, rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāveda ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

Ar katetru saistītas ārstēšanas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (central venous access device – CVAD), jāapsver ar CVAD saistītu komplikāciju risks, kas ietver lokālas infekcijas, bakterēmiju un trombozi katetra vietā.

Apsvērumi saistībā ar palīgvielām

Nātrijs

Šīs zāles satur 10 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu pacienta saikni ar zāļu sērijas numuru.

Pediatriskā populācija

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par ADVATE mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ar VIII faktoru nav veikti reprodukcijas pētījumi ar dzīvniekiem. Ņemot vērā to, ka A hemofilija sievietēm ir reti sastopama, nav pieejami dati par VIII faktora lietošanas pieredzi grūtniecības un zīdīšanas laikā. Tāpēc grūtniecības laikā un barojot bērnu ar krūti VIII faktors būtu lietojams tikai tad, ja tā noteicis ārsts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila apkopojums

Ar ADVATE veiktos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļauti 418 pacientu, kas saņēma ADVATE vismaz vienu reizi, kopumā ziņots par 93 nevēlamām blakusparādībām (*adverse drug reactions, ADRs*). Visbiežāk novērotās ADRs bija neitralizējošu antivielu pret VIII asinsreces faktoru (inhibitoru) veidošanās, galvassāpes un drudzis.

Paaugstinātas jutības reakcijas (kas var ietvert angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, ģeneralizētu nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letarģiju, sliktu dūšu, nemieru, tahikardiju, smaguma sajūtu krūtīs, troksni ausīs, vemšanu, sēkšanu) tika novērotas reti, kas dažos gadījumos varēja attīstīties par smagas pakāpes anafilaksi (tostarp šoku).

Iespējama antivielu veidošanās pret peles un/vai kāmjā proteīnu un ar to saistītas paaugstinātas jutības reakcijas.

A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp ADVATE, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Blakusparādību apkopojums tabulā

2. tabulā norādīts dažādos klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos konstatēto zāļu blakusparādību skaits. Tabulā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK un ieteicamais termina līmenis).

Biežuma kategorijas tiek definētas saskaņā ar sekojošu metodi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamo blakusparādību biežums sakārtots dilstošā nopietnības pakāpes secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
Infekcijas un parazītozes	Gripa	Retāk
	Laringīts	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana	Retāk (IeĀP) ^d Ļoti bieži (IeNP) ^d
	Limfangīts	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiskas reakcijas	Nav zināms
	Paaugstināta jutība ^c	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Retāk
	Atmiņas traucējumi	Retāk
	Ģibonis	Retāk
	Trīce	Retāk
	Migrēna	Retāk
	Garšas sajūtas pārmaiņa	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	Retāk
Acu slimības	Acu iekaisums	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma	Retāk
	Karstuma viļņi	Retāk
	Bālums	Retāk
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Apgrūtināta elpošana	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Retāk
	Sāpes vēdera augšdaļā	Retāk
	Slikta dūša	Retāk
	Vemšana	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Retāk
	Izsitumi	Retāk
	Pastiprināta svīšana	Retāk
	Nātrene	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija	Bieži
	Perifērā tūska	Retāk
	Sāpes krūtīs	Retāk
	Spiediena sajūta krūtīs	Retāk
	Drebuļi	Retāk
	Slikta pašsajūta	Retāk

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
	Hematoma asinsvada punkcijas vietā	Retāk
	Nogurums	Nav zināms
	Reakcija injekcijas vietā	Nav zināms
	Nespēks	Nav zināms
Izmeklējumi	Palielināts monocītu skaits	Retāk
	Pazemināts VIII asinsreces faktora līmenis ^b	Retāk
	Samazināts hematokrīts	Retāk
	Novirzes no normas laboratoriskajos izmeklējumos	Retāk
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām	Komplikācijas pēc manipulācijām	Retāk
	Asiņošana pēc manipulācijām	Retāk
	Reakcija manipulācijas veikšanas vietā	Retāk

- Parādības sastopamība tika aprēķināta no pacientu, kuri saņēma ADVATE, kopējā skaita (418).
- VIII asinsreces faktora līmenis negaidīti pazeminājās vienam pacientam, kuram pēc operācijas tika ilgstoši ievadīts ADVATE (10. - 14. pēcoperācijas dienā). Šajā periodā saglabājās hemostāze, un gan VIII faktora līmenis plazmā, gan klīrensa rādītājs atgriezās līdz normālam līmenim 15. pēcoperācijas dienā. Pēc pastāvīgās infūzijas pabeigšanas un pētījuma beigās veikto VIII asinsreces faktora inhibitoru testu pārbaudes rezultāti bija negatīvi.
- ADR izskaidrots tālāk esošajā sadaļā.
- Biežums ir balstīts uz FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti, IeNP = iepriekš neārstēti pacienti.

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Ražošanas procesa atlieku specifiskās ADRs

No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem noteica antivielas pret Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnu proteīnu, 3 pacientiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu līmeņa attīstības tendence. Četriem pacientiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties maksimālajā punktā, un vienam pacientam konstatēja abas pazīmes, bet bez klīniskiem simptomiem. No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem izvērtēja antivielas pret murīna IgG, 10 indivīdiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu pret murīna IgG līmeņa attīstības tendence, 2 indivīdiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties savā maksimālajā punktā un vienam pacientam bija abas pazīmes. Saskaņā ar ziņojumiem 4 no šiem pacientiem pēc izpēti pakļautā produkta atkārtotas ievadīšanas tika konstatētas atsevišķas nātrenes, niezes un izsitumu epizodes, kā arī nē daudz palielināts eozinofilu skaits.

Paaugstināta jutība

Alerģiska tipa reakcijas ietver anafilaksi, un tās izpaužas kā reibonis, parestēzija, izsitumi, pietūkums, sejas pietūkums, nātrene un nieze.

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos netika konstatētas citas ar vecumu saistītas specifiskas blakusparādību atšķirības, kā tikai inhibitoru izveidošanās iepriekš neārstētiem pediatriskiem pacientiem (previously untreated patients – IeNP), kā arī ar katetriem saistītas komplikācijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinanta VIII asinsreces faktora pārdozēšanas simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, VIII asinsreces faktors. ATĶ kods: B02BD02.

VIII faktora/Villebranda faktora komplekss sastāv no divām molekulām (VIII faktora un Villebranda faktora) ar atšķirīgām fizioloģiskām funkcijām. ADVATE satur rekombinantu VIII asinsreces faktoru (alfa oktokogs) – glikoproteīnu, kas bioloģiski līdzīgs cilvēka plazmā esošam VIII faktora glikoproteīnam.

Alfa oktokogs ir glikoproteīns, kas sastāv no 2332 aminoskābēm un kura aptuvenā molekulmasa ir 280 kD. Ievadot infūzijas veidā pacientam ar hemofiliju, alfa oktokogs saistās ar endogēno Villebranda faktoru pacienta asinsritē. Aktivētais VIII faktors darbojas kā aktivēto IX faktora kofaktors, paātrinot X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārvērš protrombīnu par trombīnu. Tad trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu un var veidoties trombs. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts pārmantots asinsreces traucējums pazeminātas VIII faktora aktivitātes dēļ, un tā izraisa plašu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos, vai nu spontānu, vai nejaušas, vai ķirurģiskas traumas dēļ. VIII faktora līmenis plazmā tiek palielināts ar aizstājterapiju, tādējādi ļaujot uz laiku novērst faktora VIII deficītu un noslieci uz asiņošanu.

Ir apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju (ITI) pacientiem ar inhibitoriem. Pētījuma PUP 060103 apakšpētījumā tika dokumentētas ITI terapijas 11 IeNP. 30 pediatrikās izpētes dalībniekiem ar ITI tika veikts retrospektīvs shēmas pārskats (pētījumā 060703). Neinvazīvā prospektīvā reģistrā (PASS-INT-004) dokumentēja ITI 44 pediatrikajiem un pieaugušajiem izpētes dalībniekiem, no kuriem 36 pabeidza ITI terapiju. Dati uzrāda, ka imūnā tolerance varētu būt sasniegta.

Pētījumā 060201 tika salīdzinātas divas ilgtermiņa profilaktiskas ārstēšanas shēmas 53 iepriekš ārstētiem pacientiem: uz farmakokinētiskajām īpašībām balstīta, individualizēta devas lietošanas shēma (VIII faktors diapazonā no 20 līdz 80 SV uz ķermeņa masas kg 72 ± 6 undu laikā, $n=23$) ar standarta profilaktisku devas lietošanas shēmu (no 20 līdz 40 SV/kg ik pēc 48 ± 6 stundām, $n=30$). Uz farmakokinētiskajām īpašībām balstītās devas lietošanas shēmas (saskaņā ar īpašu formulu) mērķis bija saglabāt VIII faktora līmeni $\geq 1\%$ 72 stundu devas lietošanas starplaikā. Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka divas profilaktiskas devas lietošanas shēmas ir salīdzināmas asiņošanas gadījumu biežuma ziņā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma „Imūnās tolerances indukcija A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu), kuriem ir veidojušies VIII faktora inhibitori” un „Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu)” ar ADVATE visās A hemofilijas pediatrikās populācijās (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu) apakšgrupās rezultātus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Visi ar ADVATE veiktie farmakokinētikas pētījumi tika veikti iepriekš ārstētiem pacientiem ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (sākotnēji VIII faktors $\leq 2\%$). Plazmas paraugu analīzi veica centrālā laboratorijā, izmantojot vienpakāpes asinsreces testu.

Par kopumā 195 pacientiem ar smagas pakāpes hemofiliju (sākumstadijas VII faktora līmenis $<1\%$) iegūtie dati nodrošināja farmakokinētiskos parametrus, kas atbilstoši protokolam tika iekļauti farmakokinētisko īpašību analīzes datu kopā. Farmakokinētisko parametru apkopošanā tika izmantotas šīs analīzes kategorijas: zīdaiņi (no 2 mēnešiem līdz <2 gadiem), bērni (no 2 līdz <5 gadiem), vecāki

bērni (no 5 līdz <12 gadiem), pusaudži (no 12 līdz <18 gadiem) un pieaugušie (18 gadus veci un vecāki), kuru vecums tika noteikts farmakokinētiskās infūzijas ievadīšanas brīdī.

3. tabula ADVATE farmakokinētisko parametru apkopojums atbilstoši pacientu ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (VIII faktors $\leq 12\%$) vecuma grupām					
Parametrs (vidējā $\pm$ standarta novirze)	Zīdaiņi (n=5)	Bērni (n=30)	Vecāki bērni (n=18)	Pusaudži (n=33)	Pieaugušie (n=109)
Kopējais AUC (SV*st./dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Koriģētā pakāpeniskā atjaunošanās $C_{\max}$ (SV/dl uz SV/kg) ^a	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Pussabrukšanas periods (st.)	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
Maksimālā koncentrācija plazmā pēc infūzijas (SV/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Vidējais uzturēšanās laiks ķermenī (st.)	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
Izkliedes tilpums stabilas koncentrācijas stāvoklī (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
Klīrenss (ml/kg*st)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

^a Aprēķinātais ($C_{\max}$ — VIII faktora līmenis sākumstadijā) iegūts, dalot ar devu, kas izteikta ar SV/kg, kur $C_{\max}$ ir maksimālais VIII faktora mērījums pēc infūzijas.

ADVATE lietošanas drošuma un hemostatiskā iedarbība pediatrikās populācijas pacientiem ir līdzīga pieaugušajiem pacientiem novērotajai. Koriģētā atjaunošanās un terminālais pusperiods maziem bērniem (jaunākiem par 6 gadiem) bija par aptuveni 20% zemāks nekā pieaugušajiem, kas daļēji var būt tāpēc, ka jaunākiem pacientiem ir lielāks plazmas tilpums uz kg ķermeņa masas.

Pašlaik nav pieejami ADVATE farmakokinētikas dati iepriekš neārstētiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtas toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, lokālu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts

Nātrija hlorīds

Histidīns

Trehaloze

Kalcija hlorīds

Trometamols

Polisorbāts 80

Glutations (reducēts).

Šķīdinātājs

Sterilizēts ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Tomēr ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 3 stundu laikā 25°C temperatūrā.

Uzglabāšanas termiņa laikā zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. 6 mēnešu uzglabāšanas perioda beigās istabas temperatūrā ir jāatzīmē uz zāļu iepakojuma. Zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

ADVATE ar BAXJECT II ierīci: uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

ADVATE BAXJECT III sistēmā: uzglabāt noslēgtu blisteri ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gan pulvera flakons, gan flakons, kas satur 5 ml šķīdinātāja ir izgatavots no I klases stikla un ir noslēgts ar hlorbutila gumijas vai bromobutila gumijas aizbāzni. Zāles tiek nodrošinātas kādā no tālāk norādītajiem komplektiem.

- ADVATE ar BAXJECT II ierīci: katrs iepakojums satur flakonu ar pulveri, un flakonu ar 5 ml šķīdinātāja un ierīci šķīdināšanai (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III sistēmā: katrs iepakojums satur lietošanai gatavu BAXJECT III sistēmu noslēgtā blisterī (pulvera flakons un flakons, kas satur 5 ml šķīduma ir iepriekš samontēti ar šķīduma sagatavošanas sistēmu).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un un citi norādījumi par rīkošanos

ADVATE ir jāievada intravenozi pēc pulvera izšķīdināšanas.

Sagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīku daļiņu un/vai tas nav mainījis krāsu.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

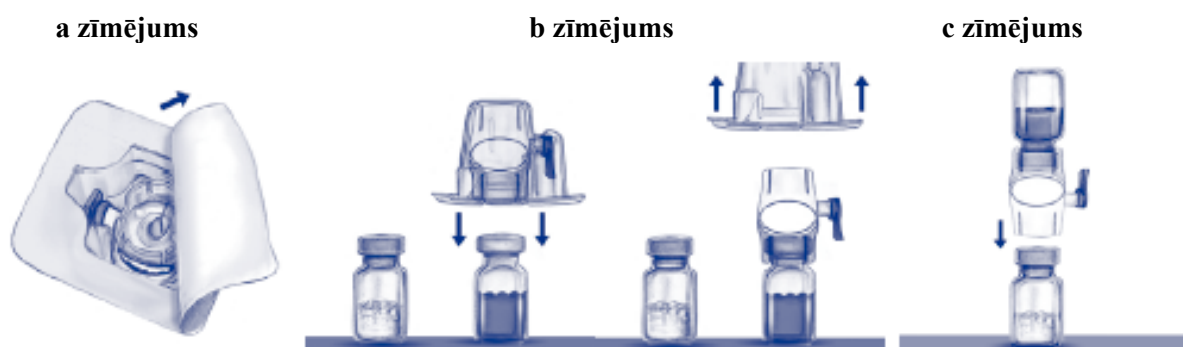
Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai kuros ir nogulsnes.

- Ievadīšanai ir nepieciešama luera šļirce.
- Ievadiet trīs stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
- Pēc izšķīdināšanas zāles neatdzesēt.
- Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu ar BAXJECT II ierīci

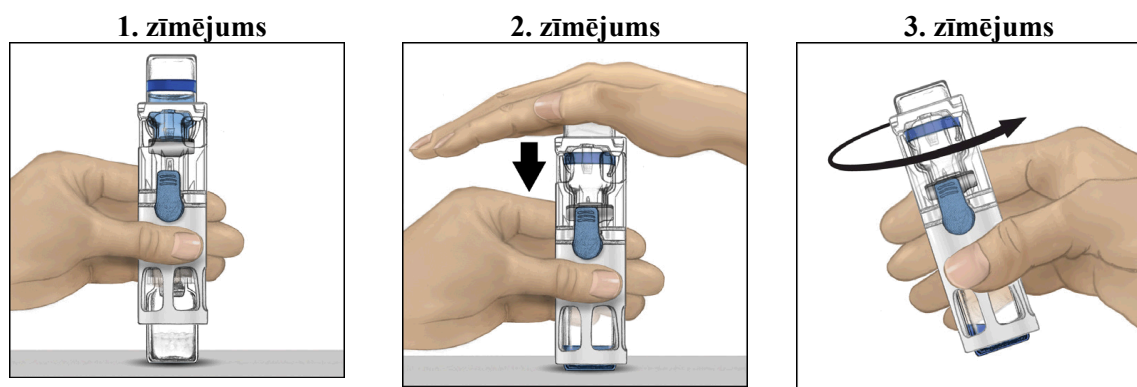
- Šķīdināšanai izmantojiet tikai sterilizēto ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā.

- Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 - Izmantojiet aseptisku tehniku:
1. Ja zāles glabātas ledusskapī, izņemiet ADVATE pulvera un šķīdinātāja flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C - 25 °C)
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Noņemiet pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus.
 4. Notīriet aizbāžņus ar spirta salveti. Novietojiet flakonus uz tīras, līdzenas virsmas.
 5. Atveriet BAXJECT II ierīces iepakojumu, noplēšot papīra pārklājumu, neaizskarot iepakojuma saturu (a zīmējums). Neizņemiet ierīci no iepakojuma. Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes
 6. Apgrieziet iepakojumu otrādi un izduriet plastmasas durkli cauri šķīdinātāja aizbāžņim. Saņemiet iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no BAXJECT II (b zīmējums). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces.
 7. Izšķīdināšanai drīkst izmantot tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā. Apgrieziet šķīdinātāja flakonu ar pievienoto BAXJECT II ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons atrastos ierīcei virspusē. Izduriet balto plastmasas durkli cauri ADVATE pulvera aizbāžņim. Vakuums ievilks šķīdinātāju ADVATE pulvera flakonā (c zīmējums).
 8. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pārliecinieties, ka ADVATE pulveris ir pilnīgi izšķīdis, jo citādi sagatavotais šķīdums viss neizkļūs cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Šķīduma sagatavošana ar BAXJECT III sistēmu

- Nelietot, ja blistera pārklājums nav pilnībā noslēgts.
1. Ja zāles tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteru (satur pulvera un šķīdinātāja flakonus, kas ir iepriekš samontēti ar sistēmu) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Atveriet ADVATE iepakojumu, noplēšot pārklājumu. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
 4. Novietojiet ADVATE uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu uz augšu (1. zīmējums). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas nav norādīts tālākās darbībās.
 5. Ar vienu roku turot ADVATE BAXJECT III sistēmā, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz sistēma ir pilnībā saķļauta un šķīdinātājs ieplūst ADVATE flakonā (2. zīmējums). Nekustiniet sistēmu, kamēr pārvade nav pabeigta.
 6. Pārliecinieties, ka šķīdinātāja pārvade ir pabeigta. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Visam ADVATE pulverim noteikti ir jābūt pilnībā izšķīdušam, citādi ne viss sagatavotais šķīdums izies cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Ievadīšana:

Izmantojiet aseptisku tehniku:

Kad vien to ļauj šķīdums un iepakojums, pirms ievadīšanas parenterāli ievadāmas zāles ir jāpārbauda, vai tās nesatur cietas daļiņas. Drīkst lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu.

1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces/BAXJECT III sistēmas. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II ierīcei/BAXJECT III sistēmai.
2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonom ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavotu šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli.
3. Atvienojiet šļirci.
4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu. Injicējiet intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. Pirms ADVATE ievadīšanas un tās laikā jānosaka pulss. Ja tas stipri paātrinājies, parasti ievadīšanas ātruma samazināšana vai īslaicīga injekcijas pārtraukšana ļauj simptomiem ātri izzust. (Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Manufacturing Austria AG
 Industriestrasse 67
 A-1221 Vīne
 Austrija
 medinfoEMEA@takeda.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 2. marts
 Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Alfa oktokogs (*Octocog alfa*), cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS) 250 SV/flakonā. Pēc izšķīdināšanas ADVATE satur aptuveni 125 SV/ml cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa oktokoga.

Iedarbības stiprumu (SV) nosaka, izmantojot Eiropas Farmakopejas hromogēnisko testu, ADVATE specifiskā aktivitāte ir aptuveni 4 520-11 300 SV/mg proteīnu. Alfa oktokogs (cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS)) ir attīrīts proteīns, kas satur 2332 aminoskābes. Tas ir ražots izmantojot ģenētiski pārveidotas Ķīnas kāmjū olnīcu šūnas. Izgatavojot šūnu kultivēšanas procesā, attīrīšanas gaitā vai galīgās zāļu formas izveidē netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes (eksogēni) plazmas proteīni.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Šīs zāles satur 0,45 mmol nātrija (10 mg) katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: balts vai gandrīz balts irdens pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu). ADVATE ir indicēts visām vecuma grupām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā, un nodrošinot pieejamu reanimācijas iespēju anafilaksijas gadījumā.

Devas

Devas un aizstājterapijas ilgums atkarīgs no VIII faktora trūkuma pakāpes, asiņošanas vietas un apjoma, kā arī no pacienta klīniskā stāvokļa.

VIII faktora vienību skaitu izsaka starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst VIII faktora zāļu PVO standartam. VIII faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentuāli (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu), vai SV (attiecībā pret VIII faktora plazmā starptautisko standartu).

Viena VIII faktora aktivitātes starptautiskā vienība (SV) atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normālas cilvēka plazmas.

Terapija pēc nepieciešamības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins izriet no empīriskā novērojuma, ka viena VIII faktora SV uz kg ķermeņa masas paaugstina VIII faktora aktivitāti plazmā par 2 SV/dl. Nepieciešamo devu nosaka, izmantojot šādu formulu:

$$\text{Nepieciešamais vienību daudzums (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\%)} \times 0,5$$

Turpmākas asiņošanas gadījumā VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto aktivitātes līmeni plazmā (% no normas jeb SV/dl) attiecīgajā periodā. 1. tabulas datus var izmantot, lai saņemtu norādījumus par devām asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā:

1. tabula. Devas asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā		
Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 – 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbspēju traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).

Ievadāmā deva un ievadīšanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Ārstēšanas kursa laikā vēlams noteikt VIII asinsreces faktora līmeni plazmā, lai varētu aprēķināt nepieciešamo devu un atkārtotu injekciju biežumu. Īpaši, ja tiek īstenota masīva ķirurģiskā iejaukšanās, ir noteikti jāveic precīza aizstājterapijas kontrole, nosakot VIII faktora aktivitāti plazmā. Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, sasniedzot dažādus tā atjaunošanās līmeņus *in vivo* un uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus.

Profilakse

Ilgstošai asiņošanas profilaksei pacientiem ar smagu A hemofiliju ieteicamā deva ir 20 – 40 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas ar 2 – 3 dienu starplaiku.

Pediatriskā populācija

Pediatrisku pacientu (0–18 gadu vecumā) deva terapijai pēc nepieciešamības neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā profilaktiskai terapijai.

Lietošanas veids

ADVATE jāievada intravenozi. Ja injekciju neveic veselības aprūpes speciālists, nepieciešama īpaša apmācība.

Ievadīšanas ātrums jāizvēlas tāds, lai pacientam tas būtu komfortabli, nepārsniedzot 10 ml/min.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains, bez daļiņām, un tā pH ir 6,7–7,3.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai peles vai kāmjā proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, lietojot ADVATE. Zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnu. Ja rodas paaugstinātas jutības simptomi, pacientam jāzina, ka zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu. Pacienti jāinformē par pārmērīga jutīguma simptomu agrīnām pazīmēm, piemēram, niezi, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Anafilaktiskā šoka gadījumā jāveic standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Sakarā ar to, ka ADVATE injekcijas tilpums ir samazināts, atšķaidot to ar 2 ml sterila ūdens injekcijām, paaugstinātas jutības reakcijas gadījumā atliek mazāk laika reaģēt, pārtraucot injekciju. Tādēļ jāievēro piesardzība, veicot ADVATE injekciju atšķaidītu ar 2 ml ūdens injekcijām, īpaši, ja pacients ir bērns.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti, un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties arī pēc pirmajām 100 iedarbības dienām.

Atkārtotas inhibitoru (zema titra) veidošanās gadījumi novēroti pēc viena VIII faktora produkta nomaiņas ar citu iepriekš ārstētiem pacientiem ar inhibitoru veidošanos anamnēzē pēc vairāk nekā 100 iedarbības dienām. Tāpēc pēc jebkuru zāļu nomaiņas ar citu ir ieteicams rūpīgi novērot visus pacientus, vai tiem neveidojas inhibitori.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori, kas pastāv īslaicīgi vai pastāvīgi saglabājas kā zema titra inhibitori, rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāvada ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

Nepareiza ADVATE lietošana

Ar ADVATE, 2 ml sterila ūdenī injekcijām atšķaidīta, nepareiza lietošana (intraarteriāli vai paravenozi) var izraisīt vieglu un īslaicīgu reakciju injekcijas vietā, piemēram, zilumu vai eritēmu.

Ar katetru saistītas ārstēšanas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (central venous access device – CVAD), jāapsver ar CVAD saistītu komplikāciju risks, kas ietver lokālas infekcijas, bakterēmiju un trombozi katetra vietā.

Apsvērumi saistībā ar palīgvielām

Nātrijs

Šīs zāles satur 10 mg nātrija katrā devā, kas ir līdzvērtīgi 0,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu pacienta saikni ar zāļu sērijas numuru.

Pediatriskā populācija

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par ADVATE mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ar VIII faktoru nav veikti reprodukcijas pētījumi ar dzīvniekiem. Ņemot vērā to, ka A hemofilija sievietēm ir reti sastopama, nav pieejami dati par VIII faktora lietošanas pieredzi grūtniecības un zīdīšanas laikā. Tāpēc grūtniecības laikā un barojot bērnu ar krūti VIII faktors būtu lietojams tikai tad, ja tā noteicis ārsts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila apkopojums

Ar ADVATE veiktos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļauti 418 pacientu, kas saņēma ADVATE vismaz vienu reizi, kopumā ziņots par 93 nevēlamām blakusparādībām (*adverse drug reactions, ADRs*). Visbiežāk novērotās ADRs bija neitralizējošu antivielu pret VIII asinsreces faktoru (inhibitoru) veidošanās, galvassāpes un drudzis.

Paaugstinātas jutības reakcijas (kas var ietvert angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, ģeneralizētu nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letarģiju, sliktu dūšu, nemieru, tahikardiju, smaguma sajūtu krūtīs, troksni ausīs, vemšanu, sēkšanu) tika novērotas reti, kas dažos gadījumos varēja attīstīties par smagas pakāpes anafilaksi (tostarp šoku).

Iespējama antivielu veidošanās pret peles un/vai kāmjā proteīnu un ar to saistītas paaugstinātas jutības reakcijas.

A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp ADVATE, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Blakusparādību apkopojums tabulā

2. tabulā norādīts dažādos klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos konstatēto zāļu blakusparādību skaits. Tabulā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK un ieteicamais termina līmenis).

Biežuma kategorijas tiek definētas saskaņā ar sekojošu metodi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamo blakusparādību biežums sakārtots dilstošā nopietnības pakāpes secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADR) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums ^a
Infekcijas un parazītozes	Gripa	Retāk
	Laringīts	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana	Retāk (IeĀP) ^d Ļoti bieži (IeNP) ^d
	Līmfangiīts	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiskas reakcijas	Nav zināms
	Paaugstināta jutība ^c	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Retāk
	Atmiņas traucējumi	Retāk
	Ģībonis	Retāk
	Trīce	Retāk
	Migrēna	Retāk
	Garšas sajūtas pārmaiņa	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	Retāk
Acu slimības	Acu iekaisums	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma	Retāk
	Karstuma viļņi	Retāk
	Bālums	Retāk
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Apgrūtināta elpošana	Retāk

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Retāk
	Sāpes vēdera augšdaļā	Retāk
	Slikta dūša	Retāk
	Vemšana	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Retāk
	Izsitumi	Retāk
	Pastiprināta svīšana	Retāk
	Nātrene	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija	Bieži
	Perifērā tūska	Retāk
	Sāpes krūtīs	Retāk
	Spiediena sajūta krūtīs	Retāk
	Drebuļi	Retāk
	Slikta pašsajūta	Retāk
	Hematoma asinsvada punkcijas vietā	Retāk
	Nogurums	Nav zināms
	Reakcija injekcijas vietā	Nav zināms
	Nespēks	Nav zināms
Izmeklējumi	Palielināts monocītu skaits	Retāk
	Pazemināts VIII asinsreces faktora līmenis ^b	Retāk
	Samazināts hematokrīts	Retāk
	Novirzes no normas laboratoriskajos izmeklējumos	Retāk
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām	Komplikācijas pēc manipulācijām	Retāk
	Asiņošana pēc manipulācijām	Retāk
	Reakcija manipulācijas veikšanas vietā	Retāk

- Parādības sastopamība tika aprēķināta no pacientu, kuri saņēma ADVATE, kopējā skaita (418).
- VIII asinsreces faktora līmenis negaidīti pazeminājās vienam pacientam, kuram pēc operācijas tika ilgstoši ievadīts ADVATE (10. - 14. pēcoperācijas dienā). Šajā periodā saglabājās hemostāze, un gan VIII faktora līmenis plazmā, gan klīrensa rādītājs atgriezās līdz normālam līmenim 15. pēcoperācijas dienā. Pēc pastāvīgās infūzijas pabeigšanas un pētījuma beigās veikto VIII asinsreces faktora inhibitoru testu pārbaudes rezultāti bija negatīvi.
- ADR izskaidrots tālāk esošajā sadaļā.
- Biežums ir balstīts uz FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti, IeNP = iepriekš neārstēti pacienti.

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Ražošanas procesa atlieku specifiskās ADRs

No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem noteica antivielas pret Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnu proteīnu, 3 pacientiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu līmeņa attīstības tendence. Četriem pacientiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties maksimālajā punktā, un vienam pacientam konstatēja abas pazīmes, bet bez klīniskiem simptomiem. No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem izvērtēja antivielas pret murīna IgG, 10 indivīdiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu pret murīna IgG līmeņa attīstības tendence, 2 indivīdiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties savā maksimālajā punktā un vienam pacientam bija abas pazīmes. Saskaņā ar ziņojumiem 4 no šiem pacientiem pēc izpēti pakļautā produkta atkārtotas ievadīšanas tika konstatētas atsevišķas nātrenes, niezes un izsitumu epizodes, kā arī nedaudz palielināts eozinofīlu skaits.

Paaugstināta jutība

Alerģiska tipa reakcijas ietver anafilaksi, un tās izpaužas kā reibonis, parestēzija, izsitumi, pietvīkums, sejas pietvīkums, nātrene un nieze.

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos netika konstatētas citas ar vecumu saistītas specifiskas blakusparādību atšķirības, kā tikai inhibitoru izveidošanās iepriekš neārstētiem pediatriskiem pacientiem (previously untreated patients – IeNP), kā arī ar katetriem saistītas komplikācijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinanta VIII asinsreces faktora pārdozēšanas simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, VIII asinsreces faktors. ATĶ kods: B02BD02.

VIII faktora/Villebranda faktora komplekss sastāv no divām molekulām (VIII faktora un Villebranda faktora) ar atšķirīgām fizioloģiskām funkcijām. ADVATE satur rekombinantu VIII asinsreces faktoru (alfa oktokogs)– glikoproteīnu, kas bioloģiski līdzīgs cilvēka plazmā esošam VIII faktora glikoproteīnam.

Alfa oktokogs ir glikoproteīns, kas sastāv no 2332 aminoskābēm un kura aptuvenā molekulmasa ir 280 kD. Ievadot infūzijas veidā pacientam ar hemofiliju, alfa oktokogs saistās ar endogēno Villebranda faktoru pacienta asinsritē. Aktivētais VIII faktors darbojas kā aktivētā IX faktora kofaktors, paātrinot X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārvērš protrombīnu par trombīnu. Tad trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu un var veidoties trombs. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts pārmantots asinsreces traucējums pazeminātas VIII faktora aktivitātes dēļ, un tā izraisa plašu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos, vai nu spontānu, vai nejaušas, vai ķirurģiskas traumas dēļ. VIII faktora līmenis plazmā tiek palielināts ar aizstājterapiju, tādējādi ļaujot uz laiku novērst faktora VIII deficītu un noslieci uz asiņošanu.

Ir apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju (ITI) pacientiem ar inhibitoriem. Pētījuma PUP 060103 apakšpētījumā tika dokumentētas ITI terapijas 11 IeNP. 30 pediatriskās izpētes dalībniekiem ar ITI tika veikts retrospektīvs shēmas pārskats (pētījumā 060703). Neinvazīvā prospektīvā reģistrā (PASS-INT-004) dokumentēja ITI 44 pediatriskajiem un pieaugušajiem izpētes dalībniekiem, no kuriem 36 pabeidza ITI terapiju. Dati uzrāda, ka imūnā tolerance varētu būt sasniegta.

Pētījumā 060201 tika salīdzinātas divas ilgtermiņa profilaktiskas ārstēšanas shēmas 53 iepriekš ārstētiem pacientiem: uz farmakokinētiskajām īpašībām balstīta, individualizēta devas lietošanas shēma (VIII faktors diapazonā no 20 līdz 80 SV uz ķermeņa masas kg 72 ± 6 undu laikā, $n=23$) ar standarta profilaktisku devas lietošanas shēmu (no 20 līdz 40 SV/kg ik pēc 48 ± 6 stundām, $n=30$). Uz farmakokinētiskajām īpašībām balstītās devas lietošanas shēmas (saskaņā ar īpašu formulu) mērķis bija saglabāt VIII faktora līmeni $\geq 1\%$ 72 stundu devas lietošanas starplaikā. Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka divas profilaktiskas devas lietošanas shēmas ir salīdzināmas asiņošanas gadījumu biežuma ziņā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma „Imūnās tolerances indukcija A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu), kuriem ir veidojušies VIII faktora inhibitori” un „Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora

deficītu)'' ar ADVATE visās A hemofilijas pediatrikās populācijās (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu) apakšgrupās rezultātus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Visi ar ADVATE veiktie farmakokinētikas pētījumi tika veikti iepriekš ārstētiem pacientiem ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (sākotnēji VIII faktors $\leq 2\%$). Plazmas paraugu analīzi veica centrālā laboratorijā, izmantojot vienpakāpes asinsreces testu.

Par kopumā 195 pacientiem ar smagas pakāpes hemofiliju (sākmstadijas VII faktora līmenis $<1\%$) iegūtie dati nodrošināja farmakokinētiskos parametrus, kas atbilstoši protokolam tika iekļauti farmakokinētisko īpašību analīzes datu kopā. Farmakokinētisko parametru apkopošanā tika izmantotas šīs analīzes kategorijas: zīdaiņi (no 2 mēnešiem līdz <2 gadiem), bērni (no 2 līdz <5 gadiem), vecāki bērni (no 5 līdz <12 gadiem), pusaudži (no 12 līdz <18 gadiem) un pieaugušie (18 gadus veci un vecāki), kuru vecums tika noteikts farmakokinētiskās infūzijas ievadīšanas brīdī.

3. tabula ADVATE farmakokinētisko parametru apkopojums atbilstoši pacientu ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (VIII faktors $\leq 12\%$) vecuma grupām					
Parametrs (vidējā $\pm$ standarta novirze)	Zīdaiņi (n=5)	Bērni (n=30)	Vecāki bērni (n=18)	Pusaudži (n=33)	Pieaugušie (n=109)
Kopējais AUC (SV*st./dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Koriģētā pakāpeniskā atjaunošanās C_{max} (SV/dl uz SV/kg) ^a	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Pussabrukšanas periods (st.)	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
Maksimālā koncentrācija plazmā pēc infūzijas (SV/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Vidējais uzturēšanās laiks ķermenī (st.)	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
Izkliedes tilpums stabilas koncentrācijas stāvoklī (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
Klīrenss (ml/kg*st)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

^a Aprēķinātais (C_{max} — VIII faktora līmenis sākmstadijā) iegūts, dalot ar devu, kas izteikta ar SV/kg, kur C_{max} ir maksimālais VIII faktora mērījums pēc infūzijas.

ADVATE lietošanas drošuma un hemostatiskā iedarbība pediatrikās populācijās pacientiem ir līdzīga pieaugušajiem pacientiem novērotajai. Koriģētā atjaunošanās un terminālais pusperiods maziem bērniem (jaunākiem par 6 gadiem) bija par aptuveni 20% zemāks nekā pieaugušajiem, kas daļēji var būt tāpēc, ka jaunākiem pacientiem ir lielāks plazmas tilpums uz kg ķermeņa masas.

Pašlaik nav pieejami ADVATE farmakokinētikas dati iepriekš neārstētiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtas toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, lokālu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Lokālas panesamības pētījums trušiem liecina, ka injekcijai sagatavots ADVATE (ar 2 ml sterila ūdens atšķaidīts) ir labi panesams pēc intravenozas ievadīšanas. Pēc intraarteriālas un paravenozas ievadīšanas ir novērots viegls un pārejošs apsārtums injekcijas vietā. Tomēr ar šiem ir pārejošiem traucējumiem nav novērotas nelabvēlīgas histopatoloģiskas izmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts

Nātrija hlorīds

Histidīns

Trehaloze

Kalcija hlorīds

Trometamols

Polisorbāts 80

Glutations (reducēts).

Šķīdinātājs

Sterilizēts ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Tomēr ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 3 stundu laikā 25°C temperatūrā.

Uzglabāšanas termiņa laikā zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. 6 mēnešu uzglabāšanas perioda beigās istabas temperatūrā ir jāatzīmē uz zāļu iepakojuma. Zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

ADVATE ar BAXJECT II ierīci: uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

ADVATE BAXJECT III sistēmā: uzglabāt noslēgtu blisteri ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gan pulvera flakons, gan flakons, kas satur 2 ml šķīdinātāja ir izgatavots no I klases stikla un ir noslēgts ar hlorbutila vai bromobutila gumijas aizbāzni. Zāles tiek nodrošinātas kādā no tālāk norādītajiem komplektiem.

- ADVATE ar BAXJECT II ierīci: katrs iepakojums satur flakonu ar pulveri, un flakonu ar 2 ml šķīdinātāja un ierīci šķīdināšanai (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III sistēmā: katrs iepakojums satur lietošanai gatavu BAXJECT III sistēmu noslēgtā blisterī (pulvera flakons un flakons, kas satur 2 ml šķīduma ir iepriekš samontēti ar šķīduma sagatavošanas sistēmu).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

ADVATE ir jāievada intravenozi pēc pulvera izšķīdināšanas.

Sagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīku daļiņu un/vai tas nav mainījis krāsu.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

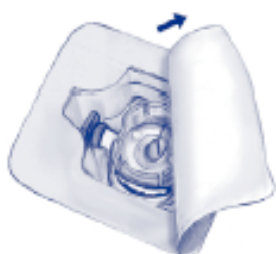
Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai kuros ir nogulsnes.

- Ievadīšanai ir nepieciešama luera šļirce.
- Ievadiet trīs stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
- Pēc izšķīdināšanas zāles neatdzesēt.
- Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu ar BAXJECT II ierīci

- Šķīdināšanai izmantojiet tikai sterilizēto ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā.
 - Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 - Izmantojiet aseptisku tehniku:
1. Ja zāles glabātas ledusskapī, izņemiet ADVATE pulvera un šķīdinātāja flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C - 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Noņemiet pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus.
 4. Notīriet aizbāžņus ar spirta salveti. Novietojiet flakonus uz tīras, līdzenas virsmas.
 5. Atveriet BAXJECT II ierīces iepakojumu, noplēšot papīra pārklājumu, neaizskarot iepakojuma saturu (a zīmējums). Neizņemiet ierīci no iepakojuma. Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 6. Apgrieziet iepakojumu otrādi un izduriet plastmasas durkli cauri šķīdinātāja aizbāžnim. Saņemiet iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no BAXJECT II (b zīmējums). Nenovietojiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces.
 7. Izšķīdināšanai drīkst izmantot tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā. Apgrieziet šķīdinātāja flakonu ar pievienoto BAXJECT II ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons atrastos ierīcei virspusē. Izduriet balto plastmasas durkli cauri ADVATE pulvera aizbāžnim. Vakuums ievilks šķīdinātāju ADVATE pulvera flakonā (c zīmējums).
 8. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pārliecinieties, ka ADVATE pulveris ir pilnīgi izšķīdis, jo citādi sagatavotais šķīdums viss neizkļūs cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.

a zīmējums



b zīmējums



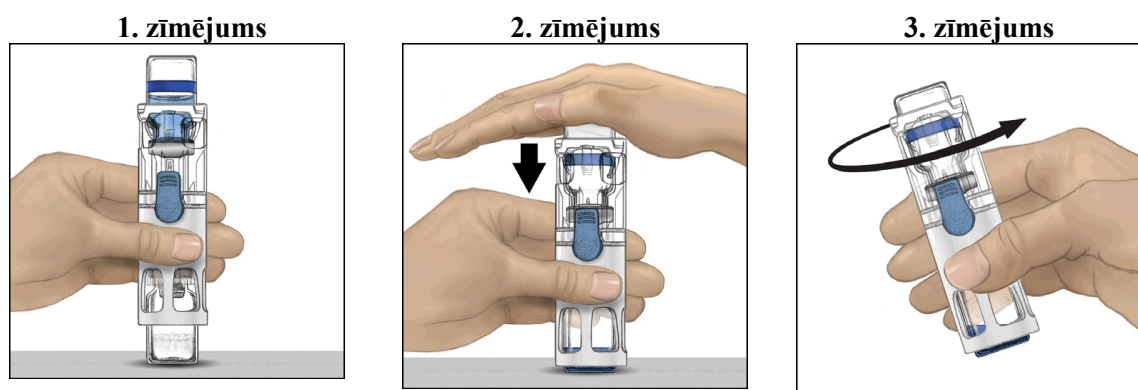
c zīmējums



Šķīduma sagatavošana ar BAXJECT III sistēmu

- Nelietot, ja blistera pārklājums nav pilnībā noslēgts.

1. Ja zāles tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteru (satur pulvera un šķīdinātāja flakonus, kas ir iepriekš samontēti ar sistēmu) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
3. Atveriet ADVATE iepakojumu, noplēšot pārklājumu. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
4. Novietojiet ADVATE uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu uz augšu (1. zīmējums). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas nav norādīts tālākās darbībās.
5. Ar vienu roku turot ADVATE BAXJECT III sistēmā, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz sistēma ir pilnībā saķlauta un šķīdinātājs ieplūst ADVATE flakonā (2. zīmējums). Nekustiniet sistēmu, kamēr pārvade nav pabeigta.
6. Pārliecinieties, ka šķīdinātāja pārvade ir pabeigta. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Visam ADVATE pulverim noteikti ir jābūt pilnībā izšķīdušam, citādi ne viss sagatavotais šķīdums izies cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Ievadīšana:

Izmantojiet aseptisku tehniku:

Kad vien to ļauj šķīdums un iepakojums, pirms ievadīšanas parenterāli ievadāmas zāles ir jāpārbauda, vai tās nesatur cietas daļiņas. Drīkst lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu.

1. Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces/BAXJECT III sistēmas. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II ierīcei/BAXJECT III sistēmai.
2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonam ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavotu šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli.
3. Atvienojiet šļirci.
4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu. Injicējiet intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. Pirms ADVATE ievadīšanas un tās laikā jānosaka pulss. Ja tas stipri paātrinājies, parasti ievadīšanas ātruma samazināšana vai īslaicīga injekcijas pārtraukšana ļauj simptomiem ātri izzust. (Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Manufacturing Austria AG
 Industriestrasse 67
 A-1221 Vīne
 Austrija
 medinfoEMEA@takeda.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/007

EU/1/03/271/017

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 2. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Alfa oktokogs (*Octocog alfa*), cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS) 500 SV/flakonā. Pēc izšķīdināšanas ADVATE satur aptuveni 250 SV/ml cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa oktokoga.

Iedarbības stiprumu (SV) nosaka, izmantojot Eiropas Farmakopejas hromogēnisko testu, ADVATE specifiskā aktivitāte ir aptuveni 4 520-11 300 SV/mg proteīnu. Alfa oktokogs (cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS)) ir attīrīts proteīns, kas satur 2332 aminoskābes. Tas ir ražots izmantojot ģenētiski pārveidotas Ķīnas kāmjū olnīcu šūnas. Izgatavojot šūnu kultivēšanas procesā, attīrīšanas gaitā vai galīgās zāļu formas izveidē netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes (eksogēni) plazmas proteīni.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Šīs zāles satur 0,45 mmol nātrija (10 mg) katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: balts vai gandrīz balts irdens pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu). ADVATE ir indicēts visām vecuma grupām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā, un nodrošinot pieejamu reanimācijas iespēju anafilaksijas gadījumā.

Devas

Devas un aizstājterapijas ilgums atkarīgs no VIII faktora trūkuma pakāpes, asiņošanas vietas un apjoma, kā arī no pacienta klīniskā stāvokļa.

VIII faktora vienību skaitu izsaka starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst VIII faktora zāļu PVO standartam. VIII faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentuāli (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu), vai SV (attiecībā pret VIII faktora plazmā starptautisko standartu).

Viena VIII faktora aktivitātes starptautiskā vienība (SV) atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normālas cilvēka plazmas.

Terapija pēc nepieciešamības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins izriet no empīriskā novērojuma, ka viena VIII faktora SV uz kg ķermeņa masas paaugstina VIII faktora aktivitāti plazmā par 2 SV/dl. Nepieciešamo devu nosaka, izmantojot šādu formulu:

$$\text{Nepieciešamais vienību daudzums (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\%)} \times 0,5$$

Turpmākas asiņošanas gadījumā VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto aktivitātes līmeni plazmā (% no normas jeb SV/dl) attiecīgajā periodā. 1. tabulas datus var izmantot, lai saņemtu norādījumus par devām asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā:

1. tabula. Devas asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā		
Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 – 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbspēju traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).

Ievadāmā deva un ievadīšanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Ārstēšanas kursa laikā vēlams noteikt VIII asinsreces faktora līmeni plazmā, lai varētu aprēķināt nepieciešamo devu un atkārtotu injekciju biežumu. Īpaši, ja tiek īstenota masīva ķirurģiskā iejaukšanās, ir noteikti jāveic precīza aizstājterapijas kontrole, nosakot VIII faktora aktivitāti plazmā. Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, sasniedzot dažādus tā atjaunošanās līmeņus *in vivo* un uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus.

Profilakse

Ilgstošai asiņošanas profilaksei pacientiem ar smagu A hemofiliju ieteicamā deva ir 20 – 40 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas ar 2 – 3 dienu starplaiku.

Pediatriskā populācija

Pediatrisku pacientu (0–18 gadu vecumā) deva terapijai pēc nepieciešamības neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā profilaktiskai terapijai.

Lietošanas veids

ADVATE jāievada intravenozi. Ja injekciju neveic veselības aprūpes speciālists, nepieciešama īpaša apmācība.

Ievadīšanas ātrums jāizvēlas tāds, lai pacientam tas būtu komfortabli, nepārsniedzot 10 ml/min.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains, bez daļiņām, un tā pH ir 6,7–7,3.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai peles vai kāmjā proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, lietojot ADVATE. Zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnu. Ja rodas paaugstinātas jutības simptomi, pacientam jāzina, ka zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu. Pacienti jāinformē par pārmērīga jutīguma simptomu agrīnām pazīmēm, piemēram, niezi, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Anafilaktiskā šoka gadījumā jāveic standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Sakarā ar to, ka ADVATE injekcijas tilpums ir samazināts, atšķaidot to ar 2 ml sterila ūdens injekcijām, paaugstinātas jutības reakcijas gadījumā atliek mazāk laika reaģēt, pārtraucot injekciju. Tādēļ jāievēro piesardzība, veicot ADVATE injekciju atšķaidītu ar 2 ml ūdens injekcijām, īpaši, ja pacients ir bērns.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti, un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties arī pēc pirmajām 100 iedarbības dienām.

Atkārtotas inhibitoru (zema titra) veidošanās gadījumi novēroti pēc viena VIII faktora produkta nomaiņas ar citu iepriekš ārstētiem pacientiem ar inhibitoru veidošanos anamnēzē pēc vairāk nekā 100 iedarbības dienām. Tāpēc pēc jebkuru zāļu nomaiņas ar citu ir ieteicams rūpīgi novērot visus pacientus, vai tiem neveidojas inhibitori.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori, kas pastāv īslaicīgi vai pastāvīgi saglabājas kā zema titra inhibitori, rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāvada ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

Nepareiza ADVATE lietošana

Ar ADVATE, 2 ml sterila ūdenī injekcijām atšķaidīta, nepareiza lietošana (intraarteriāli vai paravenozi) var izraisīt vieglu un īslaicīgu reakciju injekcijas vietā, piemēram, zilumu vai eritēmu.

Ar katetru saistītas ārstēšanas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (central venous access device – CVAD), jāapsver ar CVAD saistītu komplikāciju risks, kas ietver lokālas infekcijas, bakterēmiju un trombozi katetra vietā.

Apsvērumi saistībā ar palīgvielām

Nātrijs

Šīs zāles satur 10 mg nātrija katrā devā, kas ir līdzvērtīgi 0,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu pacienta saikni ar zāļu sērijas numuru.

Pediatriskā populācija

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par ADVATE mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ar VIII faktoru nav veikti reprodukcijas pētījumi ar dzīvniekiem. Ņemot vērā to, ka A hemofilija sievietēm ir reti sastopama, nav pieejami dati par VIII faktora lietošanas pieredzi grūtniecības un zīdīšanas laikā. Tāpēc grūtniecības laikā un barojot bērnu ar krūti VIII faktors būtu lietojams tikai tad, ja tā noteicis ārsts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila apkopojums

Ar ADVATE veiktos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļauti 418 pacientu, kas saņēma ADVATE vismaz vienu reizi, kopumā ziņots par 93 nevēlamām blakusparādībām (*adverse drug reactions, ADRs*). Visbiežāk novērotās ADRs bija neitralizējošu antivielu pret VIII asinsreces faktoru (inhibitoru) veidošanās, galvassāpes un drudzis.

Paaugstinātas jutības reakcijas (kas var ietvert angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, ģeneralizētu nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letarģiju, sliktu dūšu, nemieru, tahikardiju, smaguma sajūtu krūtīs, troksni ausīs, vemšanu, sēkšanu) tika novērotas reti, kas dažos gadījumos varēja attīstīties par smagas pakāpes anafilaksi (tostarp šoku).

Iespējama antivielu veidošanās pret peles un/vai kāmjā proteīnu un ar to saistītas paaugstinātas jutības reakcijas.

A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp ADVATE, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Blakusparādību apkopojums tabulā

2. tabulā norādīts dažādos klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos konstatēto zāļu blakusparādību skaits. Tabulā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK un ieteicamais termina līmenis).

Biežuma kategorijas tiek definētas saskaņā ar sekojošu metodi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamo blakusparādību biežums sakārtots dilstošā nopietnības pakāpes secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADR) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
Infekcijas un parazītozes	Gripa	Retāk
	Laringīts	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana	Retāk (IeĀP) ^d Ļoti bieži (IeNP) ^d
	Limfangīts	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiskas reakcijas	Nav zināms
	Paaugstināta jutība ^c	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Retāk
	Atmiņas traucējumi	Retāk
	Ģībonis	Retāk
	Trīce	Retāk
	Migrēna	Retāk
	Garšas sajūtas pārmaiņa	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	Retāk
Acu slimības	Acu iekaisums	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma	Retāk
	Karstuma viļņi	Retāk
	Bālums	Retāk
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Apgrūtināta elpošana	Retāk

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Retāk
	Sāpes vēdera augšdaļā	Retāk
	Slikta dūša	Retāk
	Vemšana	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Retāk
	Izsitumi	Retāk
	Pastiprināta svīšana	Retāk
	Nātrene	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija	Bieži
	Perifērā tūska	Retāk
	Sāpes krūtīs	Retāk
	Spiediena sajūta krūtīs	Retāk
	Drebuļi	Retāk
	Slikta pašsajūta	Retāk
	Hematoma asinsvada punkcijas vietā	Retāk
	Nogurums	Nav zināms
	Reakcija injekcijas vietā	Nav zināms
	Nespēks	Nav zināms
Izmeklējumi	Palielināts monocītu skaits	Retāk
	Pazemināts VIII asinsreces faktora līmenis ^b	Retāk
	Samazināts hematokrīts	Retāk
	Novirzes no normas laboratoriskajos izmeklējumos	Retāk
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām	Komplikācijas pēc manipulācijām	Retāk
	Asiņošana pēc manipulācijām	Retāk
	Reakcija manipulācijas veikšanas vietā	Retāk

- Parādības sastopamība tika aprēķināta no pacientu, kuri saņēma ADVATE, kopējā skaita (418).
- VIII asinsreces faktora līmenis negaidīti pazeminājās vienam pacientam, kuram pēc operācijas tika ilgstoši ievadīts ADVATE (10. - 14. pēcoperācijas dienā). Šajā periodā saglabājās hemostāze, un gan VIII faktora līmenis plazmā, gan klīrensa rādītājs atgriezās līdz normālam līmenim 15. pēcoperācijas dienā. Pēc pastāvīgās infūzijas pabeigšanas un pētījuma beigās veikto VIII asinsreces faktora inhibitoru testu pārbaudes rezultāti bija negatīvi.
- ADR izskaidrots tālāk esošajā sadaļā.
- Biežums ir balstīts uz FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti, IeNP = iepriekš neārstēti pacienti.

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Ražošanas procesa atlieku specifiskās ADRs

No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem noteica antivielas pret Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnu proteīnu, 3 pacientiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu līmeņa attīstības tendence. Četriem pacientiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties maksimālajā punktā, un vienam pacientam konstatēja abas pazīmes, bet bez klīniskiem simptomiem. No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem izvērtēja antivielas pret murīna IgG, 10 indivīdiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu pret murīna IgG līmeņa attīstības tendence, 2 indivīdiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties savā maksimālajā punktā un vienam pacientam bija abas pazīmes. Saskaņā ar ziņojumiem 4 no šiem pacientiem pēc izpēti pakļautā produkta atkārtotas ievadīšanas tika konstatētas atsevišķas nātrene, nieze un izsitumu epizodes, kā arī nedaudz palielināts eozinofilu skaits.

Paaugstināta jutība

Alerģiska tipa reakcijas ietver anafilaksi, un tās izpaužas kā reibonis, parestēzija, izsitumi, pietvīkums, sejas pietvīkums, nātrene un nieze.

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos netika konstatētas citas ar vecumu saistītas specifiskas blakusparādību atšķirības, kā tikai inhibitoru izveidošanās iepriekš neārstētiem pediatriskiem pacientiem (previously untreated patients – IeNP), kā arī ar katetriem saistītas komplikācijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinanta VIII asinsreces faktora pārdozēšanas simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, VIII asinsreces faktors. ATĶ kods: B02BD02.

VIII faktora/Villebranda faktora komplekss sastāv no divām molekulām (VIII faktora un Villebranda faktora) ar atšķirīgām fizioloģiskām funkcijām. ADVATE satur rekombinantu VIII asinsreces faktoru (alfa oktokogs)– glikoproteīnu, kas bioloģiski līdzīgs cilvēka plazmā esošam VIII faktora glikoproteīnam.

Alfa oktokogs ir glikoproteīns, kas sastāv no 2332 aminoskābēm un kura aptuvenā molekulmasa ir 280 kD. Ievadot infūzijas veidā pacientam ar hemofiliju, alfa oktokogs saistās ar endogēno Villebranda faktoru pacienta asinsritē. Aktivētais VIII faktors darbojas kā aktivētā IX faktora kofaktors, paātrinot X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārvērš protrombīnu par trombīnu. Tad trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu un var veidoties trombs. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts pārmantots asinsreces traucējums pazeminātas VIII faktora aktivitātes dēļ, un tā izraisa plašu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos, vai nu spontānu, vai nejaušas, vai ķirurģiskas traumas dēļ. VIII faktora līmenis plazmā tiek palielināts ar aizstājterapiju, tādējādi ļaujot uz laiku novērst faktora VIII deficītu un noslieci uz asiņošanu.

Ir apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju (ITI) pacientiem ar inhibitoriem. Pētījuma PUP 060103 apakšpētījumā tika dokumentētas ITI terapijas 11 IeNP. 30 pediatriskās izpētes dalībniekiem ar ITI tika veikts retrospektīvs shēmas pārskats (pētījumā 060703). Neinvazīvā prospektīvā reģistrā (PASS-INT-004) dokumentēja ITI 44 pediatriskajiem un pieaugušajiem izpētes dalībniekiem, no kuriem 36 pabeidza ITI terapiju. Dati uzrāda, ka imūnā tolerance varētu būt sasniegta.

Pētījumā 060201 tika salīdzinātas divas ilgtermiņa profilaktiskas ārstēšanas shēmas 53 iepriekš ārstētiem pacientiem: uz farmakokinētiskajām īpašībām balstīta, individualizēta devas lietošanas shēma (VIII faktors diapazonā no 20 līdz 80 SV uz ķermeņa masas kg 72 ± 6 undu laikā, n=23) ar standarta profilaktisku devas lietošanas shēmu (no 20 līdz 40 SV/kg ik pēc 48 $\pm$ 6 stundām, n=30). Uz farmakokinētiskajām īpašībām balstītās devas lietošanas shēmas (saskaņā ar īpašu formulu) mērķis bija saglabāt VIII faktora līmeni $\geq 1\%$ 72 stundu devas lietošanas starplaikā. Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka divas profilaktiskas devas lietošanas shēmas ir salīdzināmas asiņošanas gadījumu biežuma ziņā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma „Imūnās tolerances indukcija A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu), kuriem ir veidojušies VIII faktora inhibitori” un „Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora

deficītu) ar ADVATE visās A hemofilijas pediatrikās populācijās (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu) apakšgrupās rezultātus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Visi ar ADVATE veiktie farmakokinētikas pētījumi tika veikti iepriekš ārstētiem pacientiem ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (sākotnēji VIII faktors $\leq 2\%$). Plazmas paraugu analīzi veica centrālā laboratorijā, izmantojot vienpakāpes asinsreces testu.

Par kopumā 195 pacientiem ar smagas pakāpes hemofiliju (sākmstadijas VII faktora līmenis $<1\%$) iegūtie dati nodrošināja farmakokinētiskos parametrus, kas atbilstoši protokolam tika iekļauti farmakokinētisko īpašību analīzes datu kopā. Farmakokinētisko parametru apkopošanā tika izmantotas šīs analīzes kategorijas: zīdaiņi (no 2 mēnešiem līdz <2 gadiem), bērni (no 2 līdz <5 gadiem), vecāki bērni (no 5 līdz <12 gadiem), pusaudži (no 12 līdz <18 gadiem) un pieaugušie (18 gadus veci un vecāki), kuru vecums tika noteikts farmakokinētiskās infūzijas ievadīšanas brīdī.

3. tabula ADVATE farmakokinētisko parametru apkopojums atbilstoši pacientu ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (VIII faktors $\leq 12\%$) vecuma grupām					
Parametrs (vidējā $\pm$ standarta novirze)	Zīdaiņi (n=5)	Bērni (n=30)	Vecāki bērni (n=18)	Pusaudži (n=33)	Pieaugušie (n=109)
Kopējais AUC (SV*st./dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Koriģētā pakāpeniskā atjaunošanās C_{max} (SV/dl uz SV/kg) ^a	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Pussabrukšanas periods (st.)	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
Maksimālā koncentrācija plazmā pēc infūzijas (SV/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Vidējais uzturēšanās laiks ķermenī (st.)	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
Izkliedes tilpums stabilas koncentrācijas stāvoklī (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
Klīrenss (ml/kg*st)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

^a Aprēķinātais (C_{max} — VIII faktora līmenis sākmstadijā) iegūts, dalot ar devu, kas izteikta ar SV/kg, kur C_{max} ir maksimālais VIII faktora mērījums pēc infūzijas.

ADVATE lietošanas drošuma un hemostatiskā iedarbība pediatrikās populācijās pacientiem ir līdzīga pieaugušajiem pacientiem novērotajai. Koriģētā atjaunošanās un terminālais pusperiods maziem bērniem (jaunākiem par 6 gadiem) bija par aptuveni 20% zemāks nekā pieaugušajiem, kas daļēji var būt tāpēc, ka jaunākiem pacientiem ir lielāks plazmas tilpums uz kg ķermeņa masas.

Pašlaik nav pieejami ADVATE farmakokinētikas dati iepriekš neārstētiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtas toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, lokālu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Lokālas panesamības pētījums trušiem liecina, ka injekcijai sagatavots ADVATE (ar 2 ml sterilia ūdens atšķaidīts) ir labi panesams pēc intravenozas ievadīšanas. Pēc intraarteriālas un paravenozas ievadīšanas ir novērots viegls un pārejošs apsārtums injekcijas vietā. Tomēr ar šiem ir pārejošiem traucējumiem nav novērotas nelabvēlīgas histopatoloģiskas izmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts

Nātrija hlorīds

Histidīns

Trehaloze

Kalcija hlorīds

Trometamols

Polisorbāts 80

Glutations (reducēts).

Šķīdinātājs

Sterilizēts ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Tomēr ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 3 stundu laikā 25°C temperatūrā.

Uzglabāšanas termiņa laikā zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. 6 mēnešu uzglabāšanas perioda beigās istabas temperatūrā ir jāatzīmē uz zāļu iepakojuma. Zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

ADVATE ar BAXJECT II ierīci: uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

ADVATE BAXJECT III sistēmā: uzglabāt noslēgtu blisteri ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gan pulvera flakons, gan flakons, kas satur 2 ml šķīdinātāja ir izgatavots no I klases stikla un ir noslēgts ar hlorbutila vai bromobutila gumijas aizbāzni. Zāles tiek nodrošinātas kādā no tālāk norādītajiem komplektiem.

- ADVATE ar BAXJECT II ierīci: katrs iepakojums satur flakonu ar pulveri, un flakonu ar 2 ml šķīdinātāja un ierīci šķīdināšanai (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III sistēmā: katrs iepakojums satur lietošanai gatavu BAXJECT III sistēmu noslēgtā blisterī (pulvera flakons un flakons, kas satur 2 ml šķīduma ir iepriekš samontēti ar šķīduma sagatavošanas sistēmu).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

ADVATE ir jāievada intravenozi pēc pulvera izšķīdināšanas.

Sagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīku daļiņu un/vai tas nav mainījis krāsu.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

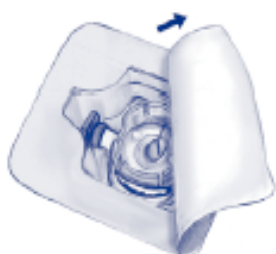
Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai kuros ir nogulsnes.

- Ievadīšanai ir nepieciešama luera šļirce.
- Ievadiet trīs stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
- Pēc izšķīdināšanas zāles neatdzesēt.
- Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu ar BAXJECT II ierīci

- Šķīdināšanai izmantojiet tikai sterilizēto ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā.
 - Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 - Izmantojiet aseptisku tehniku:
1. Ja zāles glabātas ledusskapī, izņemiet ADVATE pulvera un šķīdinātāja flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C - 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Noņemiet pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus.
 4. Notīriet aizbāžņus ar spirta salveti. Novietojiet flakonus uz tīras, līdzenas virsmas.
 5. Atveriet BAXJECT II ierīces iepakojumu, noplēšot papīra pārklājumu, neaizskarot iepakojuma saturu (a zīmējums). Neizņemiet ierīci no iepakojuma. Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 6. Apgrieziet iepakojumu otrādi un izduriet plastmasas durkli cauri šķīdinātāja aizbāžnim. Saņemiet iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no BAXJECT II (b zīmējums). Nenovietojiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces.
 7. Izšķīdināšanai drīkst izmantot tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā. Apgrieziet šķīdinātāja flakonu ar pievienoto BAXJECT II ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons atrastos ierīcei virspusē. Izduriet balto plastmasas durkli cauri ADVATE pulvera aizbāžnim. Vakuums ievilks šķīdinātāju ADVATE pulvera flakonā (c zīmējums).
 8. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pārliecinieties, ka ADVATE pulveris ir pilnīgi izšķīdis, jo citādi sagatavotais šķīdums viss neizkļūs cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.

a zīmējums



b zīmējums



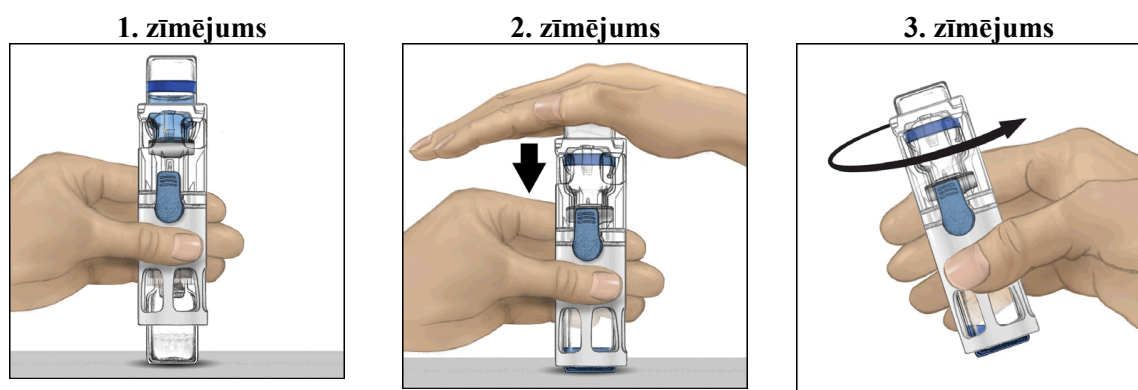
c zīmējums



Šķīduma sagatavošana ar BAXJECT III sistēmu

- Nelietot, ja blistera pārklājums nav pilnībā noslēgts.

1. Ja zāles tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteru (satur pulvera un šķīdinātāja flakonus, kas ir iepriekš samontēti ar sistēmu) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
3. Atveriet ADVATE iepakojumu, noplēšot pārklājumu. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
4. Novietojiet ADVATE uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu uz augšu (1. zīmējums). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas nav norādīts tālākās darbībās.
5. Ar vienu roku turot ADVATE BAXJECT III sistēmā, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz sistēma ir pilnībā sašļautā un šķīdinātājs ieplūst ADVATE flakonā (2. zīmējums). Nekustiniet sistēmu, kamēr pārvade nav pabeigta.
6. Pārliecinieties, ka šķīdinātāja pārvade ir pabeigta. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Visam ADVATE pulverim noteikti ir jābūt pilnībā izšķīdušam, citādi ne viss sagatavotais šķīdums izies cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Ievadīšana:

Izmantojiet aseptisku tehniku:

Kad vien to ļauj šķīdums un iepakojums, pirms ievadīšanas parenterāli ievadāmas zāles ir jāpārbauda, vai tās nesatur cietas daļiņas. Drīkst lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu.

1. Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces/BAXJECT III sistēmas. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II ierīcei/BAXJECT III sistēmai.
2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonam ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavotu šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli.
3. Atvienojiet šļirci.
4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu. Injicējiet intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. Pirms ADVATE ievadīšanas un tās laikā jānosaka pulss. Ja tas stipri paātrinājies, parasti ievadīšanas ātruma samazināšana vai īslaicīga injekcijas pārtraukšana ļauj simptomiem ātri izzust. (Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Manufacturing Austria AG
 Industriestrasse 67
 A-1221 Vīne
 Austrija
 medinfoEMEA@takeda.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/008

EU/1/03/271/018

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 2. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Alfa oktokogs (*Octocog alfa*), cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS) 1000 SV/flakonā. Pēc izšķīdināšanas ADVATE satur aptuveni 500 SV/ml cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa oktokoga.

Iedarbības stiprumu (SV) nosaka, izmantojot Eiropas Farmakopejas hromogēnisko testu, ADVATE specifiskā aktivitāte ir aptuveni 4 520-11 300 SV/mg proteīnu. Alfa oktokogs (cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS)) ir attīrīts proteīns, kas satur 2332 aminoskābes. Tas ir ražots izmantojot ģenētiski pārveidotas Ķīnas kāmjū olnīcu šūnas. Izgatavojot šūnu kultivēšanas procesā, attīrīšanas gaitā vai galīgās zāļu formas izveidē netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes (eksogēni) plazmas proteīni.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Šīs zāles satur 0,45 mmol nātrija (10 mg) katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: balts vai gandrīz balts irdens pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu). ADVATE ir indicēts visām vecuma grupām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā, un nodrošinot pieejamu reanimācijas iespēju anafilaksijas gadījumā.

Devas

Devas un aizstājterapijas ilgums atkarīgs no VIII faktora trūkuma pakāpes, asiņošanas vietas un apjoma, kā arī no pacienta klīniskā stāvokļa.

VIII faktora vienību skaitu izsaka starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst VIII faktora zāļu PVO standartam. VIII faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentuāli (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu), vai SV (attiecībā pret VIII faktora plazmā starptautisko standartu).

Viena VIII faktora aktivitātes starptautiskā vienība (SV) atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normālas cilvēka plazmas.

Terapija pēc nepieciešamības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins izriet no empīriskā novērojuma, ka viena VIII faktora SV uz kg ķermeņa masas paaugstina VIII faktora aktivitāti plazmā par 2 SV/dl. Nepieciešamo devu nosaka, izmantojot šādu formulu:

$$\text{Nepieciešamais vienību daudzums (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\%)} \times 0,5$$

Turpmākas asiņošanas gadījumā VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto aktivitātes līmeni plazmā (% no normas jeb SV/dl) attiecīgajā periodā. 1. tabulas datus var izmantot, lai saņemtu norādījumus par devām asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā:

1. tabula. Devas asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā		
Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 – 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbspēju traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).

Ievadāmā deva un ievadīšanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Ārstēšanas kursa laikā vēlams noteikt VIII asinsreces faktora līmeni plazmā, lai varētu aprēķināt nepieciešamo devu un atkārtotu injekciju biežumu. Īpaši, ja tiek īstenota masīva ķirurģiskā iejaukšanās, ir noteikti jāveic precīza aizstājterapijas kontrole, nosakot VIII faktora aktivitāti plazmā. Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, sasniedzot dažādus tā atjaunošanās līmeņus *in vivo* un uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus.

Profilakse

Ilgstošai asiņošanas profilaksei pacientiem ar smagu A hemofiliju ieteicamā deva ir 20 – 40 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas ar 2 – 3 dienu starplaiku.

Pediatriskā populācija

Pediatrisku pacientu (0–18 gadu vecumā) deva terapijai pēc nepieciešamības neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā profilaktiskai terapijai.

Lietošanas veids

ADVATE jāievada intravenozi. Ja injekciju neveic veselības aprūpes speciālists, nepieciešama īpaša apmācība.

Ievadīšanas ātrums jāizvēlas tāds, lai pacientam tas būtu komfortabli, nepārsniedzot 10 ml/min.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains, bez daļiņām, un tā pH ir 6,7–7,3.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai peles vai kāmjā proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, lietojot ADVATE. Zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnu. Ja rodas paaugstinātas jutības simptomi, pacientam jāzina, ka zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu. Pacienti jāinformē par pārmērīga jutīguma simptomu agrīnām pazīmēm, piemēram, niezi, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Anafilaktiskā šoka gadījumā jāveic standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Sakarā ar to, ka ADVATE injekcijas tilpums ir samazināts, atšķaidot to ar 2 ml sterila ūdens injekcijām, paaugstinātas jutības reakcijas gadījumā atliek mazāk laika reaģēt, pārtraucot injekciju. Tādēļ jāievēro piesardzība, veicot ADVATE injekciju atšķaidītu ar 2 ml ūdens injekcijām, īpaši, ja pacients ir bērns.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti, un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties arī pēc pirmajām 100 iedarbības dienām.

Atkārtotas inhibitoru (zema titra) veidošanās gadījumi novēroti pēc viena VIII faktora produkta nomaiņas ar citu iepriekš ārstētiem pacientiem ar inhibitoru veidošanos anamnēzē pēc vairāk nekā 100 iedarbības dienām. Tāpēc pēc jebkuru zāļu nomaiņas ar citu ir ieteicams rūpīgi novērot visus pacientus, vai tiem neveidojas inhibitori.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori, kas pastāv īslaicīgi vai pastāvīgi saglabājas kā zema titra inhibitori, rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāvada ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

Nepareiza ADVATE lietošana

Ar ADVATE, 2 ml sterila ūdenī injekcijām atšķaidīta, nepareiza lietošana (intraarteriāli vai paravenozi) var izraisīt vieglu un īslaicīgu reakciju injekcijas vietā, piemēram, zilumu vai eritēmu.

Ar katetru saistītas ārstēšanas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (central venous access device – CVAD), jāapsver ar CVAD saistītu komplikāciju risks, kas ietver lokālas infekcijas, bakterēmiju un trombozi katetra vietā.

Apsvērumi saistībā ar palīgvielām

Nātrijs

Šīs zāles satur 10 mg nātrija katrā devā, kas ir līdzvērtīgi 0,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu pacienta saikni ar zāļu sērijas numuru.

Pediatriskā populācija

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par ADVATE mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ar VIII faktoru nav veikti reprodukcijas pētījumi ar dzīvniekiem. Ņemot vērā to, ka A hemofilija sievietēm ir reti sastopama, nav pieejami dati par VIII faktora lietošanas pieredzi grūtniecības un zīdīšanas laikā. Tāpēc grūtniecības laikā un barojot bērnu ar krūti VIII faktors būtu lietojams tikai tad, ja tā noteicis ārsts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila apkopojums

Ar ADVATE veiktos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļauti 418 pacientu, kas saņēma ADVATE vismaz vienu reizi, kopumā ziņots par 93 nevēlamām blakusparādībām (*adverse drug reactions, ADRs*). Visbiežāk novērotās ADRs bija neitralizējošu antivielu pret VIII asinsreces faktoru (inhibitoru) veidošanās, galvassāpes un drudzis.

Paaugstinātas jutības reakcijas (kas var ietvert angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, ģeneralizētu nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letarģiju, sliktu dūšu, nemieru, tahikardiju, smaguma sajūtu krūtīs, troksni ausīs, vemšanu, sēkšanu) tika novērotas reti, kas dažos gadījumos varēja attīstīties par smagas pakāpes anafilaksi (tostarp šoku).

Iespējama antivielu veidošanās pret peles un/vai kāmjā proteīnu un ar to saistītas paaugstinātas jutības reakcijas.

A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp ADVATE, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Blakusparādību apkopojums tabulā

2. tabulā norādīts dažādos klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos konstatēto zāļu blakusparādību skaits. Tabulā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK un ieteicamais termina līmenis).

Biežuma kategorijas tiek definētas saskaņā ar sekojošu metodi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamo blakusparādību biežums sakārtots dilstošā nopietnības pakāpes secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADR) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums ^a
Infekcijas un parazītozes	Gripa	Retāk
	Laringīts	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana	Retāk (IeĀP) ^d Ļoti bieži (IeNP) ^d
	Limfangiīts	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiskas reakcijas	Nav zināms
	Paaugstināta jutība ^c	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Retāk
	Atmiņas traucējumi	Retāk
	Ģībonis	Retāk
	Trīce	Retāk
	Migrēna	Retāk
	Garšas sajūtas pārmaiņa	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	Retāk
Acu slimības	Acu iekaisums	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma	Retāk
	Karstuma viļņi	Retāk
	Bālums	Retāk
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Apgrūtināta elpošana	Retāk

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Retāk
	Sāpes vēdera augšdaļā	Retāk
	Slikta dūša	Retāk
	Vemšana	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Retāk
	Izsitumi	Retāk
	Pastiprināta svīšana	Retāk
	Nātrene	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija	Bieži
	Perifērā tūska	Retāk
	Sāpes krūtīs	Retāk
	Spiediena sajūta krūtīs	Retāk
	Drebuļi	Retāk
	Slikta pašsajūta	Retāk
	Hematoma asinsvada punkcijas vietā	Retāk
	Nogurums	Nav zināms
	Reakcija injekcijas vietā	Nav zināms
	Nespēks	Nav zināms
Izmeklējumi	Palielināts monocītu skaits	Retāk
	Pazemināts VIII asinsreces faktora līmenis ^b	Retāk
	Samazināts hematokrīts	Retāk
	Novirzes no normas laboratoriskajos izmeklējumos	Retāk
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām	Komplikācijas pēc manipulācijām	Retāk
	Asiņošana pēc manipulācijām	Retāk
	Reakcija manipulācijas veikšanas vietā	Retāk

- Parādības sastopamība tika aprēķināta no pacientu, kuri saņēma ADVATE, kopējā skaita (418).
- VIII asinsreces faktora līmenis negaidīti pazeminājās vienam pacientam, kuram pēc operācijas tika ilgstoši ievadīts ADVATE (10. - 14. pēcooperācijas dienā). Šajā periodā saglabājās hemostāze, un gan VIII faktora līmenis plazmā, gan klīrensa rādītājs atgriezās līdz normālam līmenim 15. pēcooperācijas dienā. Pēc pastāvīgās infūzijas pabeigšanas un pētījuma beigās veikto VIII asinsreces faktora inhibitoru testu pārbaudes rezultāti bija negatīvi.
- ADR izskaidrots tālāk esošajā sadaļā.
- Biežums ir balstīts uz FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti, IeNP = iepriekš neārstēti pacienti.

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Ražošanas procesa atlieku specifiskās ADRs

No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem noteica antivielas pret Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnu proteīnu, 3 pacientiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu līmeņa attīstības tendence. Četriem pacientiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties maksimālajā punktā, un vienam pacientam konstatēja abas pazīmes, bet bez klīniskiem simptomiem. No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem izvērtēja antivielas pret murīna IgG, 10 indivīdiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu pret murīna IgG līmeņa attīstības tendence, 2 indivīdiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties savā maksimālajā punktā un vienam pacientam bija abas pazīmes. Saskaņā ar ziņojumiem 4 no šiem pacientiem pēc izpēti pakļautā produkta atkārtotas ievadīšanas tika konstatētas atsevišķas nātrene, nieze un izsitumu epizodes, kā arī nē daudz palielināts eozinofilu skaits.

Paaugstināta jutība

Alerģiska tipa reakcijas ietver anafilaksi, un tās izpaužas kā reibonis, parestēzija, izsitumi, pietvīkums, sejas pietvīkums, nātrene un nieze.

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos netika konstatētas citas ar vecumu saistītas specifiskas blakusparādību atšķirības, kā tikai inhibitoru izveidošanās iepriekš neārstētiem pediatriskiem pacientiem (previously untreated patients – IeNP), kā arī ar katetriem saistītas komplikācijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinanta VIII asinsreces faktora pārdozēšanas simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, VIII asinsreces faktors. ATĶ kods: B02BD02.

VIII faktora/Villebranda faktora komplekss sastāv no divām molekulām (VIII faktora un Villebranda faktora) ar atšķirīgām fizioloģiskām funkcijām. ADVATE satur rekombinantu VIII asinsreces faktoru (alfa oktokogs)– glikoproteīnu, kas bioloģiski līdzīgs cilvēka plazmā esošam VIII faktora glikoproteīnam.

Alfa oktokogs ir glikoproteīns, kas sastāv no 2332 aminoskābēm un kura aptuvenā molekulmasa ir 280 kD. Ievadot infūzijas veidā pacientam ar hemofiliju, alfa oktokogs saistās ar endogēno Villebranda faktoru pacienta asinsritē. Aktivētais VIII faktors darbojas kā aktivētā IX faktora kofaktors, paātrinot X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārvērš protrombīnu par trombīnu. Tad trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu un var veidoties trombs. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts pārmantots asinsreces traucējums pazeminātas VIII faktora aktivitātes dēļ, un tā izraisa plašu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos, vai nu spontānu, vai nejaušas, vai ķirurģiskas traumas dēļ. VIII faktora līmenis plazmā tiek palielināts ar aizstājterapiju, tādējādi ļaujot uz laiku novērst faktora VIII deficītu un noslieci uz asiņošanu.

Ir apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju (ITI) pacientiem ar inhibitoriem. Pētījuma PUP 060103 apakšpētījumā tika dokumentētas ITI terapijas 11 IeNP. 30 pediatriskās izpētes dalībniekiem ar ITI tika veikts retrospektīvs shēmas pārskats (pētījumā 060703). Neinvazīvā prospektīvā reģistrā (PASS-INT-004) dokumentēja ITI 44 pediatriskajiem un pieaugušajiem izpētes dalībniekiem, no kuriem 36 pabeidza ITI terapiju. Dati uzrāda, ka imūnā tolerance varētu būt sasniegta.

Pētījumā 060201 tika salīdzinātas divas ilgtermiņa profilaktiskas ārstēšanas shēmas 53 iepriekš ārstētiem pacientiem: uz farmakokinētiskajām īpašībām balstīta, individualizēta devas lietošanas shēma (VIII faktors diapazonā no 20 līdz 80 SV uz ķermeņa masas kg 72 ± 6 undu laikā, n=23) ar standarta profilaktisku devas lietošanas shēmu (no 20 līdz 40 SV/kg ik pēc 48 $\pm$ 6 stundām, n=30). Uz farmakokinētiskajām īpašībām balstītās devas lietošanas shēmas (saskaņā ar īpašu formulu) mērķis bija saglabāt VIII faktora līmeni $\geq 1\%$ 72 stundu devas lietošanas starplaikā. Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka divas profilaktiskas devas lietošanas shēmas ir salīdzināmas asiņošanas gadījumu biežuma ziņā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma „Imūnās tolerances indukcija A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu), kuriem ir veidojušies VIII faktora inhibitori” un „Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora

deficītu) ar ADVATE visās A hemofilijas pediatrikās populācijās (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu) apakšgrupās rezultātus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Visi ar ADVATE veiktie farmakokinētikas pētījumi tika veikti iepriekš ārstētiem pacientiem ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (sākotnēji VIII faktors $\leq 2\%$). Plazmas paraugu analīzi veica centrālā laboratorijā, izmantojot vienpakāpes asinsreces testu.

Par kopumā 195 pacientiem ar smagas pakāpes hemofiliju (sākmstadijas VII faktora līmenis $<1\%$) iegūtie dati nodrošināja farmakokinētiskos parametrus, kas atbilstoši protokolam tika iekļauti farmakokinētisko īpašību analīzes datu kopā. Farmakokinētisko parametru apkopošanā tika izmantotas šīs analīzes kategorijas: zīdaiņi (no 2 mēnešiem līdz <2 gadiem), bērni (no 2 līdz <5 gadiem), vecāki bērni (no 5 līdz <12 gadiem), pusaudži (no 12 līdz <18 gadiem) un pieaugušie (18 gadus veci un vecāki), kuru vecums tika noteikts farmakokinētiskās infūzijas ievadīšanas brīdī.

3. tabula ADVATE farmakokinētisko parametru apkopojums atbilstoši pacientu ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (VIII faktors $\leq 12\%$) vecuma grupām					
Parametrs (vidējā $\pm$ standarta novirze)	Zīdaiņi (n=5)	Bērni (n=30)	Vecāki bērni (n=18)	Pusaudži (n=33)	Pieaugušie (n=109)
Kopējais AUC (SV*st./dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Koriģētā pakāpeniskā atjaunošanās C_{max} (SV/dl uz SV/kg) ^a	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Pussabrukšanas periods (st.)	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
Maksimālā koncentrācija plazmā pēc infūzijas (SV/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Vidējais uzturēšanās laiks ķermenī (st.)	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
Izkliedes tilpums stabila koncentrācijas stāvoklī (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
Klīrenss (ml/kg*st)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

^a Aprēķinātais (C_{max} — VIII faktora līmenis sākmstadijā) iegūts, dalot ar devu, kas izteikta ar SV/kg, kur C_{max} ir maksimālais VIII faktora mērījums pēc infūzijas.

ADVATE lietošanas drošuma un hemostatiskā iedarbība pediatrikās populācijās pacientiem ir līdzīga pieaugušajiem pacientiem novērotajai. Koriģētā atjaunošanās un terminālais pusperiods maziem bērniem (jaunākiem par 6 gadiem) bija par aptuveni 20% zemāks nekā pieaugušajiem, kas daļēji var būt tāpēc, ka jaunākiem pacientiem ir lielāks plazmas tilpums uz kg ķermeņa masas.

Pašlaik nav pieejami ADVATE farmakokinētikas dati iepriekš neārstētiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtas toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, lokālu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Lokālas panesamības pētījums trušiem liecina, ka injekcijai sagatavots ADVATE (ar 2 ml sterila ūdens atšķaidīts) ir labi panesams pēc intravenozas ievadīšanas. Pēc intraarteriālas un paravenozas ievadīšanas ir novērots viegls un pārejošs apsārtums injekcijas vietā. Tomēr ar šiem ir pārejošiem traucējumiem nav novērotas nelabvēlīgas histopatoloģiskas izmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts

Nātrija hlorīds

Histidīns

Trehaloze

Kalcija hlorīds

Trometamols

Polisorbāts 80

Glutations (reducēts).

Šķīdinātājs

Sterilizēts ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Tomēr ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 3 stundu laikā 25°C temperatūrā.

Uzglabāšanas termiņa laikā zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. 6 mēnešu uzglabāšanas perioda beigās istabas temperatūrā ir jāatzīmē uz zāļu iepakojuma. Zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

ADVATE ar BAXJECT II ierīci: uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

ADVATE BAXJECT III sistēmā: uzglabāt noslēgtu blisteri ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gan pulvera flakons, gan flakons, kas satur 2 ml šķīdinātāja ir izgatavots no I klases stikla un ir noslēgts ar hlorbutila vai bromobutila gumijas aizbāzni. Zāles tiek nodrošinātas kādā no tālāk norādītajiem komplektiem.

- ADVATE ar BAXJECT II ierīci: katrs iepakojums satur flakonu ar pulveri, un flakonu ar 2 ml šķīdinātāja un ierīci šķīdināšanai (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III sistēmā: katrs iepakojums satur lietošanai gatavu BAXJECT III sistēmu noslēgtā blisterī (pulvera flakons un flakons, kas satur 2 ml šķīduma ir iepriekš samontēti ar šķīduma sagatavošanas sistēmu).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

ADVATE ir jāievada intravenozi pēc pulvera izšķīdināšanas.

Sagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīku daļiņu un/vai tas nav mainījis krāsu.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

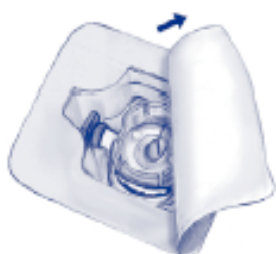
Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai kuros ir nogulsnes.

- Ievadīšanai ir nepieciešama luera šļirce.
- Ievadiet trīs stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
- Pēc izšķīdināšanas zāles neatdzesēt.
- Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu ar BAXJECT II ierīci

- Šķīdināšanai izmantojiet tikai sterilizēto ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā.
 - Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 - Izmantojiet aseptisku tehniku:
1. Ja zāles glabātas ledusskapī, izņemiet ADVATE pulvera un šķīdinātāja flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C - 25 °C)
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Noņemiet pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus.
 4. Notīriet aizbāžņus ar spirta salveti. Novietojiet flakonus uz tīras, līdzenas virsmas.
 5. Atveriet BAXJECT II ierīces iepakojumu, noplēšot papīra pārklājumu, neaizskarot iepakojuma saturu (a zīmējums). Neizņemiet ierīci no iepakojuma. Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes
 6. Apgrieziet iepakojumu otrādi un izduriet plastmasas durkli cauri šķīdinātāja aizbāžnim. Saņemiet iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no BAXJECT II (b zīmējums). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces.
 7. Izšķīdināšanai drīkst izmantot tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā. Apgrieziet šķīdinātāja flakonu ar pievienoto BAXJECT II ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons atrastos ierīcei virspusē. Izduriet balto plastmasas durkli cauri ADVATE pulvera aizbāžnim. Vakuums ievilks šķīdinātāju ADVATE pulvera flakonā (c zīmējums).
 8. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pārliecinieties, ka ADVATE pulveris ir pilnīgi izšķīdis, jo citādi sagatavotais šķīdums viss neizkļūs cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.

a zīmējums



b zīmējums



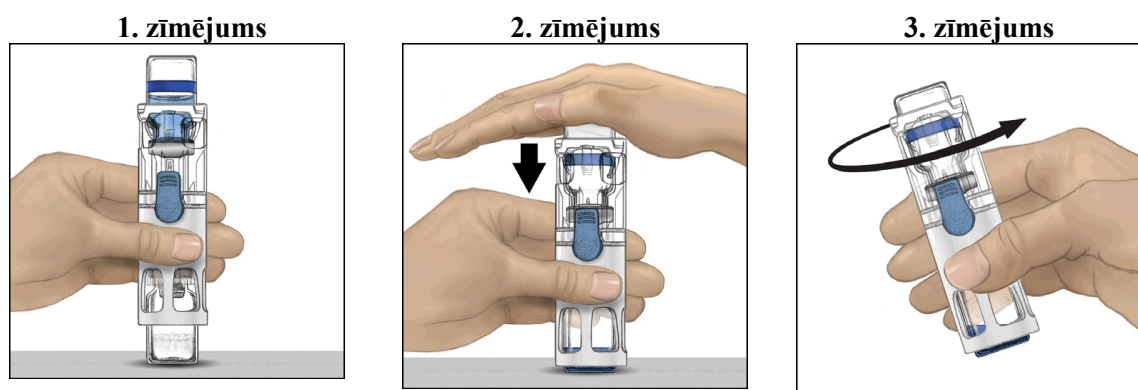
c zīmējums



Šķīduma sagatavošana ar BAXJECT III sistēmu

- Nelietot, ja blistera pārklājums nav pilnībā noslēgts.

1. Ja zāles tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteru (satur pulvera un šķīdinātāja flakonus, kas ir iepriekš samontēti ar sistēmu) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
3. Atveriet ADVATE iepakojumu, noplēšot pārklājumu. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
4. Novietojiet ADVATE uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu uz augšu (1. zīmējums). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas nav norādīts tālākās darbībās.
5. Ar vienu roku turot ADVATE BAXJECT III sistēmā, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz sistēma ir pilnībā saķlauta un šķīdinātājs ieplūst ADVATE flakonā (2. zīmējums). Nekustiniet sistēmu, kamēr pārvade nav pabeigta.
6. Pārliecinieties, ka šķīdinātāja pārvade ir pabeigta. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Visam ADVATE pulverim noteikti ir jābūt pilnībā izšķīdušam, citādi ne viss sagatavotais šķīdums izies cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Ievadīšana:

Izmantojiet aseptisku tehniku:

Kad vien to ļauj šķīdums un iepakojums, pirms ievadīšanas parenterāli ievadāmas zāles ir jāpārbauda, vai tās nesatur cietas daļiņas. Drīkst lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu.

1. Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces/BAXJECT III sistēmas. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II ierīcei/BAXJECT III sistēmai.
2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonam ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavotu šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli.
3. Atvienojiet šļirci.
4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu. Injicējiet intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. Pirms ADVATE ievadīšanas un tās laikā jānosaka pulss. Ja tas stipri paātrinājies, parasti ievadīšanas ātruma samazināšana vai īslaicīga injekcijas pārtraukšana ļauj simptomiem ātri izzust. (Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Manufacturing Austria AG
 Industriestrasse 67
 A-1221 Vīne
 Austrija
 medinfoEMEA@takeda.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/009

EU/1/03/271/019

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 2. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Alfa oktokogs (*Octocog alfa*), cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS) 1500 SV/flakonā. Pēc izšķīdināšanas ADVATE satur aptuveni 750 SV/ml cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa oktokoga.

Iedarbības stiprumu (SV) nosaka, izmantojot Eiropas Farmakopejas hromogēnisko testu, ADVATE specifiskā aktivitāte ir aptuveni 4 520-11 300 SV/mg proteīnu. Alfa oktokogs (cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS)) ir attīrīts proteīns, kas satur 2332 aminoskābes. Tas ir ražots izmantojot ģenētiski pārveidotas Ķīnas kāmjū olnīcu šūnas. Izgatavojot šūnu kultivēšanas procesā, attīrīšanas gaitā vai galīgās zāļu formas izveidē netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes (eksogēni) plazmas proteīni.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Šīs zāles satur 0,45 mmol nātrija (10 mg) katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris: balts vai gandrīz balts irdens pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu). ADVATE ir indicēts visām vecuma grupām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā, un nodrošinot pieejamu reanimācijas iespēju anafilaksijas gadījumā.

Devas

Devas un aizstājterapijas ilgums atkarīgs no VIII faktora trūkuma pakāpes, asiņošanas vietas un apjoma, kā arī no pacienta klīniskā stāvokļa.

VIII faktora vienību skaitu izsaka starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst VIII faktora zāļu PVO standartam. VIII faktora aktivitāte plazmā tiek izteikta vai nu procentuāli (attiecībā pret normālu cilvēka plazmu), vai SV (attiecībā pret VIII faktora plazmā starptautisko standartu).

Viena VIII faktora aktivitātes starptautiskā vienība (SV) atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normālas cilvēka plazmas.

Terapija pēc nepieciešamības

Nepieciešamās VIII faktora devas aprēķins izriet no empīriskā novērojuma, ka viena VIII faktora SV uz kg ķermeņa masas paaugstina VIII faktora aktivitāti plazmā par 2 SV/dl. Nepieciešamo devu nosaka, izmantojot šādu formulu:

$$\text{Nepieciešamais vienību daudzums (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamais VIII faktora pieaugums (\%)} \times 0,5$$

Turpmākas asiņošanas gadījumā VIII faktora aktivitāte nedrīkst samazināties vairāk par norādīto aktivitātes līmeni plazmā (% no normas jeb SV/dl) attiecīgajā periodā. 1. tabulas datus var izmantot, lai saņemtu norādījumus par devām asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā:

1. tabula. Devas asiņošanas epizožu un ķirurģiskas manipulācijas gadījumā		
Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 – 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbības traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).

Ievadāmā deva un ievadīšanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Ārstēšanas kursa laikā vēlams noteikt VIII asinsreces faktora līmeni plazmā, lai varētu aprēķināt nepieciešamo devu un atkārtotu injekciju biežumu. Īpaši, ja tiek īstenota masīva ķirurģiskā iejaukšanās, ir noteikti jāveic precīza aizstājterapijas kontrole, nosakot VIII faktora aktivitāti plazmā. Katra konkrēta pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, sasniedzot dažādus tā atjaunošanās līmeņus *in vivo* un uzrādot atšķirīgus eliminācijas pusperiodus.

Profilakse

Ilgstošai asiņošanas profilaksei pacientiem ar smagu A hemofiliju ieteicamā deva ir 20 – 40 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas ar 2 – 3 dienu starplaiku.

Pediatriskā populācija

Pediatrisku pacientu (0–18 gadu vecumā) deva terapijai pēc nepieciešamības neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā profilaktiskai terapijai.

Lietošanas veids

ADVATE jāievada intravenozi. Ja injekciju neveic veselības aprūpes speciālists, nepieciešama īpaša apmācība.

Ievadīšanas ātrums jāizvēlas tāds, lai pacientam tas būtu komfortabli, nepārsniedzot 10 ml/min.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains, bez daļiņām, un tā pH ir 6,7–7,3.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai peles vai kāmjā proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, lietojot ADVATE. Zāles satur nelielu daudzumu peles un kāmjā proteīnu. Ja rodas paaugstinātas jutības simptomi, pacientam jāzina, ka zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaazinās ar ārstu. Pacienti jāinformē par pārmērīga jutīguma simptomu agrīnām pazīmēm, piemēram, niezi, ģeneralizētu nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Anafilaktiskā šoka gadījumā jāveic standarta terapijas pasākumi šoka novēršanai.

Sakarā ar to, ka ADVATE injekcijas tilpums ir samazināts, atšķaidot to ar 2 ml sterila ūdens injekcijām, paaugstinātas jutības reakcijas gadījumā atliek mazāk laika reaģēt, pārtraucot injekciju. Tādēļ jāievēro piesardzība, veicot ADVATE injekciju atšķaidītu ar 2 ml ūdens injekcijām, īpaši, ja pacients ir bērns.

Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir labi zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti, un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 20 terapijas dienās. Retos gadījumos inhibitori var veidoties arī pēc pirmajām 100 iedarbības dienām.

Atkārtotas inhibitoru (zema titra) veidošanās gadījumi novēroti pēc viena VIII faktora produkta nomaiņas ar citu iepriekš ārstētiem pacientiem ar inhibitoru veidošanos anamnēzē pēc vairāk nekā 100 iedarbības dienām. Tāpēc pēc jebkuru zāļu nomaiņas ar citu ir ieteicams rūpīgi novērot visus pacientus, vai tiem neveidojas inhibitori.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zema titra inhibitori, kas pastāv īslaicīgi vai pastāvīgi saglabājas kā zema titra inhibitori, rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktora produktu ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāvada ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

Nepareiza ADVATE lietošana

Ar ADVATE, 2 ml sterila ūdenī injekcijām atšķaidīta, nepareiza lietošana (intraarteriāli vai paravenozi) var izraisīt vieglu un īslaicīgu reakciju injekcijas vietā, piemēram, zilumu vai eritēmu.

Ar katetru saistītas ārstēšanas komplikācijas

Ja nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (central venous access device – CVAD), jāapsver ar CVAD saistītu komplikāciju risks, kas ietver lokālas infekcijas, bakterēmiju un trombozi katetra vietā.

Apsvērumi saistībā ar palīgvielām

Nātrijs

Šīs zāles satur 10 mg nātrija katrā devā, kas ir līdzvērtīgi 0,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu pacienta saikni ar zāļu sērijas numuru.

Pediatriskā populācija

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par ADVATE mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ar VIII faktoru nav veikti reprodukcijas pētījumi ar dzīvniekiem. Ņemot vērā to, ka A hemofilija sievietēm ir reti sastopama, nav pieejami dati par VIII faktora lietošanas pieredzi grūtniecības un zīdīšanas laikā. Tāpēc grūtniecības laikā un barojot bērnu ar krūti VIII faktors būtu lietojams tikai tad, ja tā noteicis ārsts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila apkopojums

Ar ADVATE veiktos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļauti 418 pacientu, kas saņēma ADVATE vismaz vienu reizi, kopumā ziņots par 93 nevēlamām blakusparādībām (*adverse drug reactions, ADRs*). Visbiežāk novērotās ADRs bija neitralizējošu antivielu pret VIII asinsreces faktoru (inhibitoru) veidošanās, galvassāpes un drudzis.

Paaugstinātas jutības reakcijas (kas var ietvert angioneirotisko tūsku, dedzināšanas un durstīšanas sajūtu infūzijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, ģeneralizētu nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letargiju, sliktu dūšu, nemieru, tahikardiju, smaguma sajūtu krūtīs, troksni ausīs, vemšanu, sēkšanu) tika novērotas reti, kas dažos gadījumos varēja attīstīties par smagas pakāpes anafilaksi (tostarp šoku).

Iespējama antivielu veidošanās pret peles un/vai kāmjā proteīnu un ar to saistītas paaugstinātas jutības reakcijas.

A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp ADVATE, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru.

Blakusparādību apkopojums tabulā

2. tabulā norādīts dažādos klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos konstatēto zāļu blakusparādību skaits. Tabulā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK un ieteicamais termina līmenis).

Biežuma kategorijas tiek definētas saskaņā ar sekojošu metodi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamo blakusparādību biežums sakārtots dilstošā nopietnības pakāpes secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADR) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums ^a
Infekcijas un parazītozes	Gripa	Retāk
	Laringīts	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora nomākšana	Retāk (IeĀP) ^d Ļoti bieži (IeNP) ^d
	Limfangīts	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiskas reakcijas	Nav zināms
	Paaugstināta jutība ^c	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Retāk
	Atmiņas traucējumi	Retāk
	Ģībonis	Retāk
	Trīce	Retāk
	Migrēna	Retāk
	Garšas sajūtas pārmaiņa	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	Retāk
Acu slimības	Acu iekaisums	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma	Retāk
	Karstuma viļņi	Retāk
	Bālums	Retāk

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību (ADRs) skaits klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos		
MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums^a
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	Apgrūtināta elpošana	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Retāk
	Sāpes vēdera augšdaļā	Retāk
	Slikta dūša	Retāk
	Vemšana	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Retāk
	Izsitumi	Retāk
	Pastiprināta svīšana	Retāk
	Nātrene	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija	Bieži
	Perifērā tūska	Retāk
	Sāpes krūtīs	Retāk
	Spiediena sajūta krūtīs	Retāk
	Drebuļi	Retāk
	Slikta pašsajūta	Retāk
	Hematoma asinsvada punkcijas vietā	Retāk
	Nogurums	Nav zināms
	Reakcija injekcijas vietā	Nav zināms
	Nespēks	Nav zināms
Izmeklējumi	Palielināts monocītu skaits	Retāk
	Pazemināts VIII asinsreces faktora līmenis ^b	Retāk
	Samazināts hematokrīts	Retāk
	Novirzes no normas laboratoriskajos izmeklējumos	Retāk
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām	Komplikācijas pēc manipulācijām	Retāk
	Asiņošana pēc manipulācijām	Retāk
	Reakcija manipulācijas veikšanas vietā	Retāk

- Parādības sastopamība tika aprēķināta no pacientu, kuri saņēma ADVATE, kopējā skaita (418).
- VIII asinsreces faktora līmenis negaidīti pazeminājās vienam pacientam, kuram pēc operācijas tika ilgstoši ievadīts ADVATE (10. - 14. pēcoperācijas dienā). Šajā periodā saglabājās hemostāze, un gan VIII faktora līmenis plazmā, gan klīrensa rādītājs atgriezās līdz normālam līmenim 15. pēcoperācijas dienā. Pēc pastāvīgās infūzijas pabeigšanas un pētījuma beigās veikto VIII asinsreces faktora inhibitoru testu pārbaudes rezultāti bija negatīvi.
- ADR izskaidrots tālāk esošajā sadaļā.
- Biežums ir balstīts uz FVIII produktu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti, IeNP = iepriekš neārstēti pacienti.

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Ražošanas procesa atlieku specifiskās ADRs

No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem noteica antivielas pret Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnu proteīnu, 3 pacientiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu līmeņa attīstības tendence. Četriem pacientiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties maksimālajā punktā, un vienam pacientam konstatēja abas pazīmes, bet bez klīniskiem simptomiem. No 229 ārstētiem pacientiem, kuriem izvērtēja antivielas pret murīna IgG, 10 indivīdiem lineārās regresijas analīzē tika konstatēta statistiski nozīmīga augšupejoša antivielu pret murīna IgG līmeņa attīstības tendence, 2 indivīdiem līmenis mēdza ilgstoši saglabāties savā maksimālajā punktā un vienam pacientam bija abas pazīmes. Saskaņā ar ziņojumiem 4 no šiem pacientiem pēc izpēti pakļautā produkta atkārtotas ievadīšanas tika konstatētas atsevišķas nātrenes, niezes un izsitumu epizodes, kā arī nedaudz palielināts eozinofilu skaits.

Paaugstināta jutība

Alerģiska tipa reakcijas ietver anafilaksi, un tās izpaužas kā reibonis, parestēzija, izsitumi, pietvīkums, sejas pietvīkums, nātrene un nieze.

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos netika konstatētas citas ar vecumu saistītas specifiskas blakusparādību atšķirības, kā tikai inhibitoru izveidošanās iepriekš neārstētiem pediatriskiem pacientiem (previously untreated patients – IeNP), kā arī ar katetriem saistītas komplikācijas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinanta VIII asinsreces faktora pārdozēšanas simptomiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, VIII asinsreces faktors. ATĶ kods: B02BD02.

VIII faktora/Villebranda faktora komplekss sastāv no divām molekulām (VIII faktora un Villebranda faktora) ar atšķirīgām fizioloģiskām funkcijām. ADVATE satur rekombinantu VIII asinsreces faktoru (alfa oktokogs)– glikoproteīnu, kas bioloģiski līdzīgs cilvēka plazmā esošam VIII faktora glikoproteīnam.

Alfa oktokogs ir glikoproteīns, kas sastāv no 2332 aminoskābēm un kura aptuvenā molekulmasa ir 280 kD. Ievadot infūzijas veidā pacientam ar hemofiliju, alfa oktokogs saistās ar endogēno Villebranda faktoru pacienta asinsritē. Aktivētais VIII faktors darbojas kā aktivētā IX faktora kofaktors, paātrinot X faktora pārveidošanos par aktivēto X faktoru. Aktivētais X faktors pārvērš protrombīnu par trombīnu. Tad trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu un var veidoties trombs. A hemofilija ir ar dzimumu saistīts pārmantots asinsreces traucējums pazeminātas VIII faktora aktivitātes dēļ, un tā izraisa plašu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos, vai nu spontānu, vai nejaušas, vai ķirurģiskas traumas dēļ. VIII faktora līmenis plazmā tiek palielināts ar aizstājterapiju, tādējādi ļaujot uz laiku novērst faktora VIII deficītu un noslieci uz asiņošanu.

Ir apkopoti dati par imūnās tolerances indukciju (ITI) pacientiem ar inhibitoriem. Pētījuma PUP 060103 apakšpētījumā tika dokumentētas ITI terapijas 11 IeNP. 30 pediatriskās izpētes dalībniekiem ar ITI tika veikts retrospektīvs shēmas pārskats (pētījumā 060703). Neinvazīvā prospektīvā reģistrā (PASS-INT-004) dokumentēja ITI 44 pediatriskajiem un pieaugušajiem izpētes dalībniekiem, no kuriem 36 pabeidza ITI terapiju. Dati uzrāda, ka imūnā tolerance varētu būt sasniegta.

Pētījumā 060201 tika salīdzinātas divas ilgtermiņa profilaktiskas ārstēšanas shēmas 53 iepriekš ārstētiem pacientiem: uz farmakokinētiskajām īpašībām balstīta, individualizēta devas lietošanas shēma (VIII faktors diapazonā no 20 līdz 80 SV uz ķermeņa masas kg 72 ± 6 undu laikā, n=23) ar standarta profilaktisku devas lietošanas shēmu (no 20 līdz 40 SV/kg ik pēc 48 $\pm$ 6 stundām, n=30). Uz farmakokinētiskajām īpašībām balstītās devas lietošanas shēmas (saskaņā ar īpašu formulu) mērķis bija saglabāt VIII faktora līmeni $\geq 1\%$ 72 stundu devas lietošanas starplaikā. Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka divas profilaktiskas devas lietošanas shēmas ir salīdzināmas asiņošanas gadījumu biežuma ziņā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma „Imūnās tolerances indukcija A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu), kuriem ir veidojušies VIII faktora inhibitori” un „Asiņošanas ārstēšana un profilakse A hemofilijas pacientiem (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu)” ar ADVATE visās A hemofilijas pediatrikās populācijās (ar iedzimtu VIII asinsreces faktora deficītu) apakšgrupās rezultātus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Visi ar ADVATE veiktie farmakokinētiskās pētījumi tika veikti iepriekš ārstētiem pacientiem ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (sākotnēji VIII faktors $\leq 2\%$). Plazmas paraugu analīzi veica centrālā laboratorijā, izmantojot vienpakāpes asinsreces testu.

Par kopumā 195 pacientiem ar smagas pakāpes hemofiliju (sākmstadijas VII faktora līmenis $<1\%$) iegūtie dati nodrošināja farmakokinētiskos parametrus, kas atbilstoši protokolam tika iekļauti farmakokinētisko īpašību analīzes datu kopā. Farmakokinētisko parametru apkopošanā tika izmantotas šīs analīzes kategorijas: zīdaiņi (no 2 mēnešiem līdz <2 gadiem), bērni (no 2 līdz <5 gadiem), vecāki bērni (no 5 līdz <12 gadiem), pusaudži (no 12 līdz <18 gadiem) un pieaugušie (18 gadus veci un vecāki), kuru vecums tika noteikts farmakokinētiskās infūzijas ievadīšanas brīdī.

3. tabula ADVATE farmakokinētisko parametru apkopojums atbilstoši pacientu ar smagu vai vidēji smagu A hemofiliju (VIII faktors $\leq 12\%$) vecuma grupām					
Parametrs (vidējā $\pm$ standarta novirze)	Zīdaiņi (n=5)	Bērni (n=30)	Vecāki bērni (n=18)	Pusaudži (n=33)	Pieaugušie (n=109)
Kopējais AUC (SV*st./dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Koriģētā pakāpeniskā atjaunošanās $C_{\max}$ (SV/dl uz SV/kg) ^a	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Pussabrukšanas periods (st.)	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
Maksimālā koncentrācija plazmā pēc infūzijas (SV/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Vidējais uzturēšanās laiks ķermenī (st.)	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
Izkliedes tilpums stabilas koncentrācijas stāvoklī (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
Klīrenss (ml/kg*st)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

^a Aprēķinātais ($C_{\max}$ — VIII faktora līmenis sākmstadijā) iegūts, dalot ar devu, kas izteikta ar SV/kg, kur $C_{\max}$ ir maksimālais VIII faktora mērījums pēc infūzijas.

ADVATE lietošanas drošuma un hemostatiskā iedarbība pediatrikās populācijās pacientiem ir līdzīga pieaugušajiem pacientiem novērotajai. Koriģētā atjaunošanās un terminālais pusperiods maziem bērniem (jaunākiem par 6 gadiem) bija aptuveni 20% zemāks nekā pieaugušajiem, kas daļēji var būt tāpēc, ka jaunākiem pacientiem ir lielāks plazmas tilpums uz kg ķermeņa masas.

Pašlaik nav pieejami ADVATE farmakokinētiskās dati iepriekš neārstētiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtas toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, lokālu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Lokālas panesamības pētījums trušiem liecina, ka injekcijai sagatavots ADVATE (ar 2 ml sterila ūdens atšķaidīts) ir labi panesams pēc intravenozas ievadīšanas. Pēc intraarteriālas un paravenozas ievadīšanas ir novērots viegls un pārejošs apsārtums injekcijas vietā. Tomēr ar šiem ir pārejošiem traucējumiem nav novērotas nelabvēlīgas histopatoloģiskas izmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts

Nātrija hlorīds

Histidīns

Trehaloze

Kalcija hlorīds

Trometamols

Polisorbāts 80

Glutations (reducēts).

Šķīdinātājs

Sterilizēts ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Tomēr ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir pierādīta 3 stundu laikā 25°C temperatūrā.

Uzglabāšanas termiņa laikā zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. 6 mēnešu uzglabāšanas perioda beigās istabas temperatūrā ir jāatzīmē uz zāļu iepakojuma. Zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

ADVATE ar BAXJECT II ierīci: uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

ADVATE BAXJECT III sistēmā: uzglabāt noslēgtu blisteri ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gan pulvera flakons, gan flakons, kas satur 2 ml šķīdinātāja ir izgatavots no I klases stikla un ir noslēgts ar hlorbutila vai bromobutila gumijas aizbāzni. Zāles tiek nodrošinātas kādā no tālāk norādītajiem komplektiem.

- ADVATE ar BAXJECT II ierīci: katrs iepakojums satur flakonu ar pulveri, un flakonu ar 2 ml šķīdinātāja un ierīci šķīdināšanai (BAXJECT II).
- ADVATE BAXJECT III sistēmā: katrs iepakojums satur lietošanai gatavu BAXJECT III sistēmu noslēgtā blisterī (pulvera flakons un flakons, kas satur 2 ml šķīduma ir iepriekš samontēti ar šķīduma sagatavošanas sistēmu).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

ADVATE ir jāievada intravenozi pēc pulvera izšķīdināšanas.

Sagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīku daļiņu un/vai tas nav mainījis krāsu.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

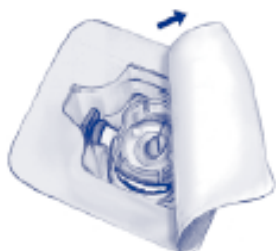
Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai kuros ir nogulsnes.

- Ievadīšanai ir nepieciešama luera šļirce.
- Ievadiet trīs stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
- Pēc izšķīdināšanas zāles neatdzesēt.
- Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu ar BAXJECT II ierīci

- Šķīdināšanai izmantojiet tikai sterilizēto ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā.
 - Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 - Izmantojiet aseptisku tehniku:
1. Ja zāles glabātas ledusskapī, izņemiet ADVATE pulvera un šķīdinātāja flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C - 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Noņemiet pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus.
 4. Notīriet aizbāžņus ar spirta salveti. Novietojiet flakonus uz tīras, līdzenas virsmas.
 5. Atveriet BAXJECT II ierīces iepakojumu, noplēšot papīra pārklājumu, neaizskarot iepakojuma saturu (a zīmējums). Neizņemiet ierīci no iepakojuma. Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 6. Apgrieziet iepakojumu otrādi un izduriet plastmasas durkli cauri šķīdinātāja aizbāžnim. Saņemiet iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no BAXJECT II (b zīmējums). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces.
 7. Izšķīdināšanai drīkst izmantot tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā. Apgrieziet šķīdinātāja flakonu ar pievienoto BAXJECT II ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons atrastos ierīcei virspusē. Izduriet balto plastmasas durkli cauri ADVATE pulvera aizbāžnim. Vakuums ievilks šķīdinātāju ADVATE pulvera flakonā (c zīmējums).
 8. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pārliecinieties, ka ADVATE pulveris ir pilnīgi izšķīdis, jo citādi sagatavotais šķīdums viss neizkļūs cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.

a zīmējums



b zīmējums



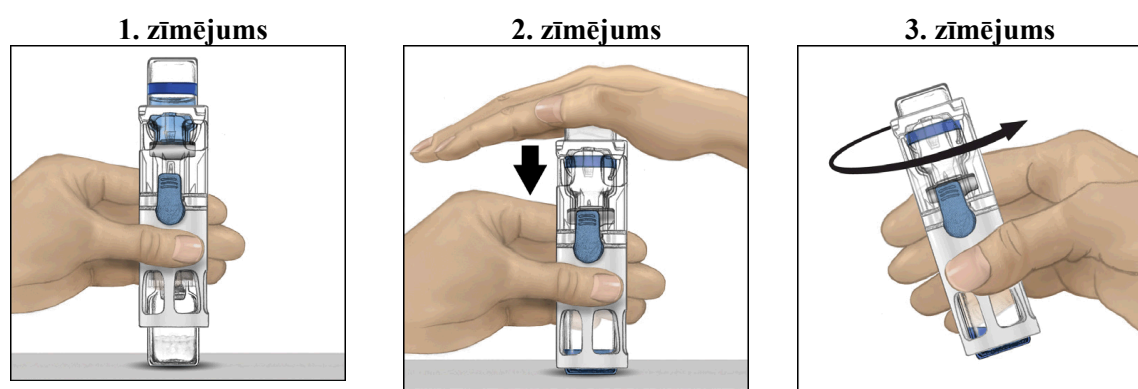
c zīmējums



Šķīduma sagatavošana ar BAXJECT III sistēmu

- Nelietot, ja blistera pārklājums nav pilnībā noslēgts.

1. Ja zāles tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteru (satur pulvera un šķīdinātāja flakonus, kas ir iepriekš samontēti ar sistēmu) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
3. Atveriet ADVATE iepakojumu, noplēšot pārklājumu. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
4. Novietojiet ADVATE uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu uz augšu (1. zīmējums). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas nav norādīts tālākās darbībās.
5. Ar vienu roku turot ADVATE BAXJECT III sistēmā, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz sistēma ir pilnībā sašļautā un šķīdinātājs ieplūst ADVATE flakonā (2. zīmējums). Nekustiniet sistēmu, kamēr pārvade nav pabeigta.
6. Pārliecinieties, ka šķīdinātāja pārvade ir pabeigta. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Visam ADVATE pulverim noteikti ir jābūt pilnībā izšķīdušam, citādi ne viss sagatavotais šķīdums izies cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



Ievadīšana:

Izmantojiet aseptisku tehniku:

Kad vien to ļauj šķīdums un iepakojums, pirms ievadīšanas parenterāli ievadāmas zāles ir jāpārbauda, vai tās nesatur cietas daļiņas. Drīkst lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu.

1. Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces/BAXJECT III sistēmas. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II ierīcei/BAXJECT III sistēmai.
2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonam ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavotu šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli.
3. Atvienojiet šļirci.
4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu. Injicējiet intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. Pirms ADVATE ievadīšanas un tās laikā jānosaka pulss. Ja tas stipri paātrinājies, parasti ievadīšanas ātruma samazināšana vai īslaicīga injekcijas pārtraukšana ļauj simptomiem ātri izzust. (Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Manufacturing Austria AG
 Industriestrasse 67
 A-1221 Vīne
 Austrija
 medinfoEMEA@takeda.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/010

EU/1/03/271/020

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 2. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukumi un adreses

Baxalta Manufacturing Sarl
Route de Pierre-à-Bot 111
CH-2000 Neuchâtel
Šveice

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT II IERĪCE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 250 SV alfa oktokogs, aptuveni 50 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 250 SV alfa oktokoga, 1 flakons ar 5 ml sterilizēta ūdens injekcijām, 1 BAXJECT II ierīce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 250

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 250 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa
i.v. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

250 SV alfa oktokoga (*Octocog alfa*)

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 250 SV alfa oktokoģa, aptuveni 50 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 250 SV alfa oktokoģa un 1 flakons ar 5 ml sterilizēta ūdens injekcijām, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/011

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 250

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA MARKĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
Nelietot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.
Pulvera un 5 ml šķīdinātāja flakoni, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KOMPLEKTA MARĶĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 250

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

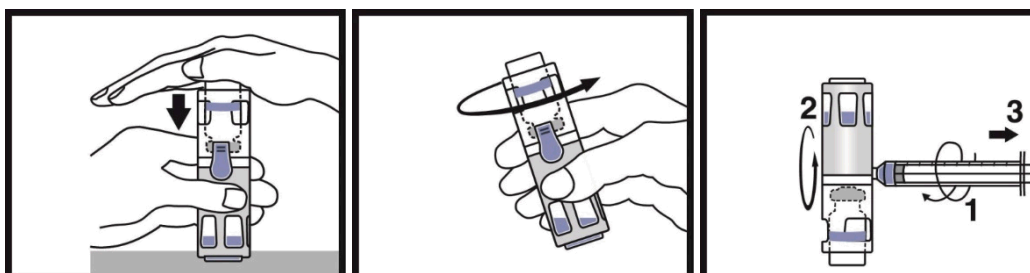
3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 250

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT III SISTĒMA)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT II IERĪCE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 500 SV alfa oktokogs, aptuveni 100 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 500 SV alfa oktokoga, 1 flakons ar 5 ml sterilizēta ūdens injekcijām, 1 BAXJECT II ierīce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 500

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 500 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa
i.v. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 SV alfa oktokoga (*Octocog alfa*).

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT II IERĪCE)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 500 SV alfa oktokogs, aptuveni 500 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 500 SV alfa oktokoga un 1 flakons ar 5 ml sterilizēta ūdens injekcijām, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 500

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA MARKĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
Nelietot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.
Pulvera un 5 ml šķīdinātāja flakoni, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KOMPLEKTA MARĶĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 500

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

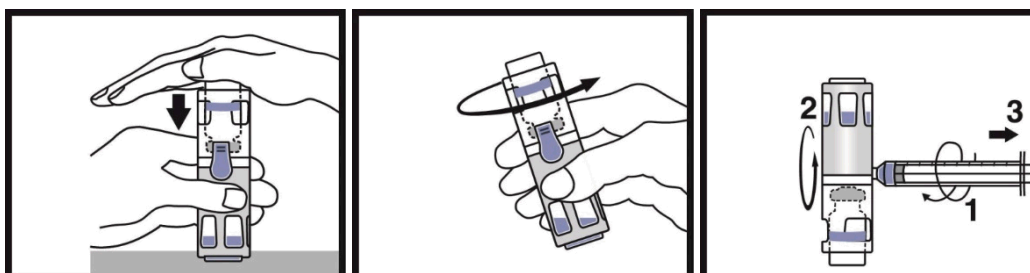
3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 500

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT III SISTĒMA)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT II IERĪCE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 1000 SV alfa oktokogs, aptuveni 200 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 1000 SV alfa oktokoga, 1 flakons ar 5 ml sterilizēta ūdens injekcijām, 1 BAXJECT II ierīce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 1000

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 1000 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa
i.v. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1000 SV alfa oktokoga (*Octocog alfa*)

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-i)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 1000 SV alfa oktokogs, aptuveni 200 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 1000 SV alfa oktokoga un 1 flakons ar 5 ml sterilizēta ūdens injekcijām, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/013

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 1000

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA MARKĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
Nelietot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.
Pulvera un 5 ml šķīdinātāja flakoni, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KOMPLEKTA MARĶĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1000

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

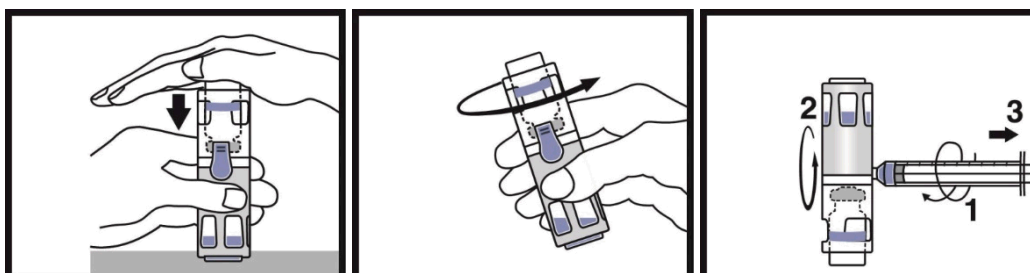
3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 1000

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT III SISTĒMA)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT II IERĪCE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 1500 SV alfa oktokogs, aptuveni 300 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 1500 SV alfa oktokoga, 1 flakons ar 5 ml sterilizēta ūdens injekcijām, 1 BAXJECT II ierīce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 1500

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 1500 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa
i.v. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1500 SV alfa oktokoga (*Octocog alfa*)

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-i)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 1500 SV alfa oktokogs, aptuveni 300 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 1500 SV alfa oktokoga un 1 flakons ar 5 ml sterilizēta ūdens injekcijām, samontēti kopā ar BAXJECT III sistēmu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/014

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 1500

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA MARKĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
Nelietot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.
Pulvera un 5 ml šķīdinātāja flakoni, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KOMPLEKTA MARĶĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1500

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

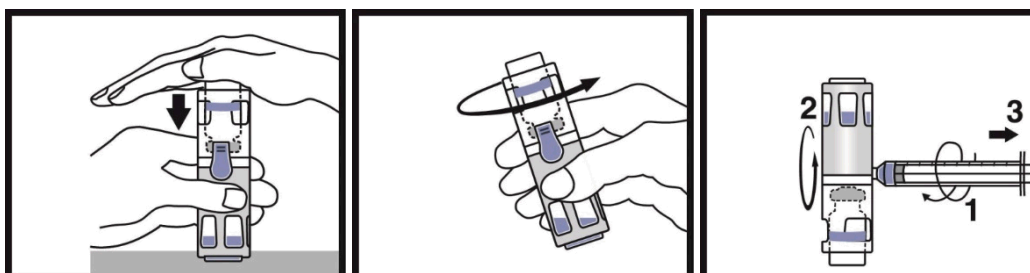
3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-i)

ADVATE 1500

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT III SISTĒMA)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-i)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT II IERĪCE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 2000 SV alfa oktokogs, aptuveni 400 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 2000 SV alfa oktokoga, 1 flakons ar 5 ml sterilizēta ūdens injekcijām, 1 BAXJECT II ierīce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 2000

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-i)

ADVATE 2000 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa
i.v. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2000 SV alfa oktokoga (*Octocog alfa*).

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asins koagulācijas faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 2000 SV alfa oktokogs, aptuveni 400 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 2000 SV alfa okotokoga un 1 flakons ar 5 ml sterilizēta ūdens injekcijām, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/015

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 2000

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA MARĶĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
Nelietot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.
Pulvera un 5 ml šķīdinātāja flakoni, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KOMPLEKTA MARĶĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 2000

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

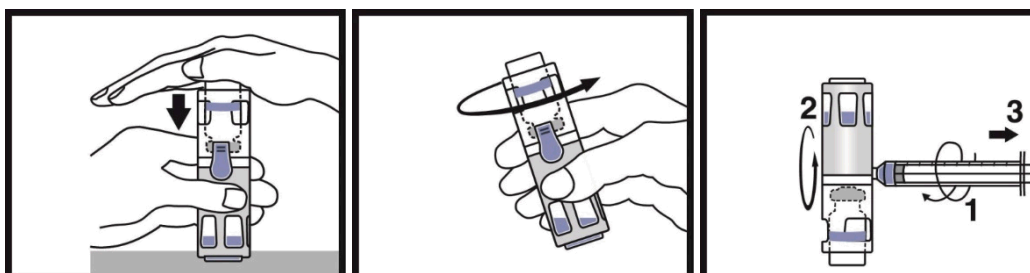
3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 2000

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT III SISTĒMA)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT II IERĪCE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asins koagulācijas faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 3000 SV alfa oktokogs, aptuveni 600 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 3000 SV alfa okotokoga, 1 flakons ar 5 ml sterilizēta ūdens injekcijām, 1 BAXJECT II ierīce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 3000

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 3000 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa
i.v. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 flakons: 3000 SV alfa oktokoga (*Octocog alfa*).

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT II IERĪCE)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 3000 SV alfa oktokogs, aptuveni 600 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 3000 SV alfa oktokoga un 1 flakons ar 5 ml sterilizēta
ūdens injekcijām, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/016

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 3000

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA MARKĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
Nelietot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.
Pulvera un 5 ml šķīdinātāja flakoni, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KOMPLEKTA MARĶĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 3000

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

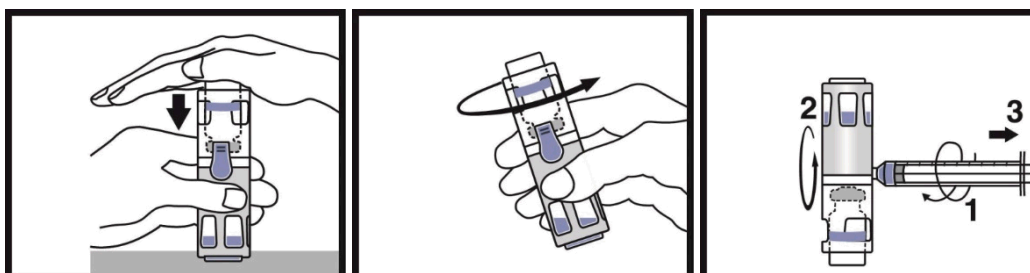
3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 3000

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT III SISTĒMA)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT II IERĪCE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 250 SV alfa oktokogs, aptuveni 125 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 250 SV alfa oktokoga, 1 flakons ar 2 ml sterilizēta ūdens
injekcijām, 1 BAXJECT II ierīce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 250

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 250 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa
i.v. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

250 SV alfa oktokoga (*Octocog alfa*)

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 250 SV alfa oktokogs, aptuveni 125 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 250 SV alfa oktokoga un 1 flakons ar 2 ml sterilizēta
ūdens injekcijām, iepriekš samontēti kopā ar BAXJECT III sistēmu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/017

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 250

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA MARĶĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
Nelietot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.
Pulvera un 2 ml šķīdinātāja flakoni, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KOMPLEKTA MARĶĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 250

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

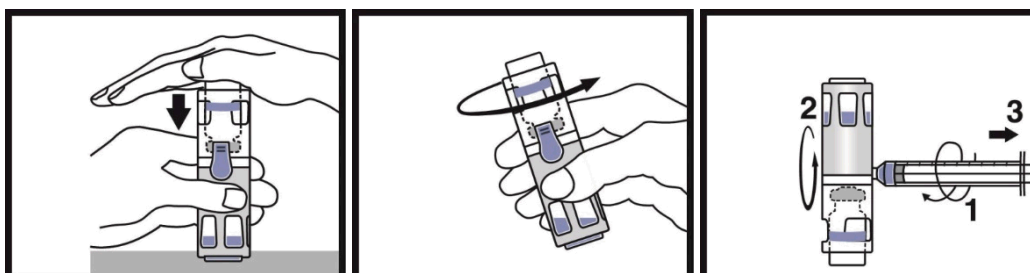
3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 250

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT III SISTĒMA)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT II IERĪCE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 500 SV alfa oktokogs, aptuveni 250 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 500 SV alfa oktokoga, 1 flakons ar 2 ml sterilizēta ūdens injekcijām, 1 BAXJECT II ierīce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 500

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 500 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa
i.v. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 SV alfa oktokoga (*Octocog alfa*)

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 500 SV alfa oktokogs, aptuveni 250 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 500 SV alfa oktokoga un 1 flakons ar 2 ml sterilizēta ūdens injekcijām, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/018

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 500

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA MARKĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
Nelietot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.
Pulvera un 2 ml šķīdinātāja flakoni, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KOMPLEKTA MARĶĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 500

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

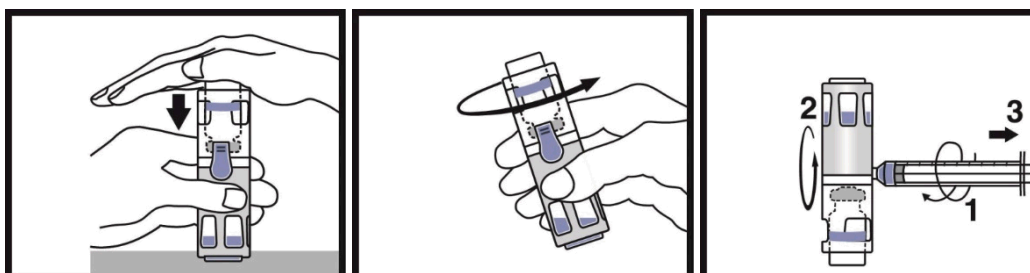
3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 500

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT III SISTĒMA)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT II IERĪCE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 1000 SV alfa oktokogs, aptuveni 500 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 1000 SV alfa oktokoga, 1 flakons ar 2 ml sterilizēta ūdens injekcijām, 1 BAXJECT II ierīce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 1000

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 1000 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa
i.v. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1000 SV alfa oktokoga (*Octocog alfa*)

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 1000 SV alfa oktokogs, aptuveni 500 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 1000 SV alfa oktokoga un 1 flakons ar 2 ml sterilizēta ūdens injekcijām, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/019

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 1000

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA MARKĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
Nelietot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.
Pulvera un 2 ml šķīdinātāja flakoni, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KOMPLEKTA MARĶĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1000

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

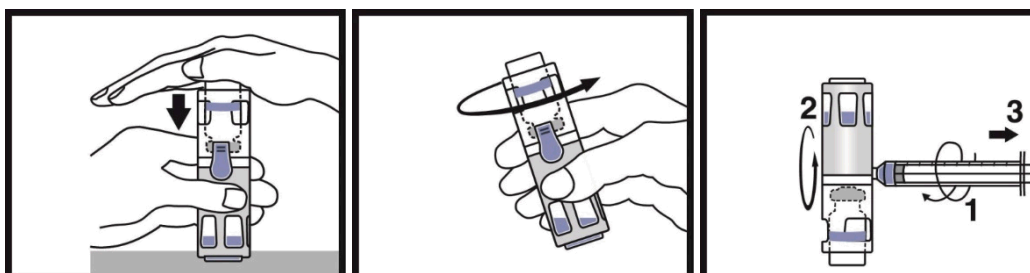
3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 1000

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT III SISTĒMA)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT II IERĪCE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 1500 SV alfa oktokogs, aptuveni 750 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 1500 SV alfa oktokoga, 1 flakons ar 2 ml sterilizēta ūdens injekcijām, 1 BAXJECT II ierīce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 1500

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 1500 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa
i.v. lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1500 SV alfa oktokoga (*Octocog alfa*)

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT II IERĪCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRBIŅA (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons: 1500 SV alfa oktokogs, aptuveni 750 SV/ml pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Saturs: 1 flakons 1500 SV alfa oktokoga un 1 flakons ar 2 ml sterilizēta ūdens injekcijām, iepriekš samontēti kopā ar BAXJECT III sistēmu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ un NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz.
6 mēnešu perioda beigu datums, ja tiek uzglabāts istabas temperatūrā:
Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vīne

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/271/020

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADVATE 1500

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA MARKĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1500 SV pulveris un šķīdņātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.
octocog alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.
Lietot nekavējoties vai 3 stundu laikā pēc izšķīdināšanas.
Nelietot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.
Pulvera un 2 ml šķīdinātāja flakoni, iepriekš samontēti ar BAXJECT III sistēmu.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KOMPLEKTA MARĶĒJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADVATE 1500

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Manufacturing Austria AG

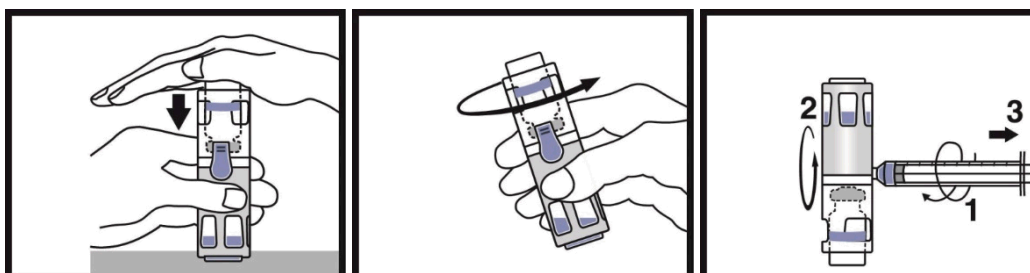
3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE PULVERIM (BAXJECT III SISTĒMA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADVATE 1500

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM (BAXJECT III SISTĒMA)
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterilizēts ūdens injekcijām

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ADVATE 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ADVATE un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ADVATE lietošanas
3. Kā lietot ADVATE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ADVATE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. KAS IR ADVATE UN KĀDAM NOLŪKAM TĀS/TO LIETO

ADVATE satur rekombinantas DNS tehnoloģijas rezultātā ražotu aktīvo vielu alfa oktokogu, cilvēka VIII asinsreces faktoru. A hemofilijas pacientiem (iedzimta VIII faktora nepietiekamība) tā trūkst vai tas funkcionē nepareizi.

ADVATE lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (iedzimtiem asinsrecēšanas traucējumiem, ko izraisa VIII faktora nepietiekamība) visās vecuma grupās.

Visā ražošanas procesā ADVATE netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes proteīni.

2. KAS JUMS JĀZINA PIRMS ADVATE LIETOŠANAS

ADVATE nedrīkst lietot šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret alfa oktokogu vai jebkuru citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija pret peles vai kāmjā olbaltumiem.

Ja neesat par to pārliecināts, vaicājiest ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ADVATE lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums jāizstāsta ārstam, ja jau iepriekš esat ārstēts ar VIII faktora produktiem, īpaši jāuzsver, ja Jums ir veidojušies inhibitori, jo šādā gadījumā pastāv lielāks risks, ka tas atkārtosies. Inhibitori bloķē antiviēlas pret VIII faktoru, kas samazina ADVATE efektivitāti asiņošanas kontrolei vai nepieļāšanai. Inhibitoru veidošanās ir labi pazīstama A

hemofilijas ārstēšanas komplikācija. Ja ADVATE nevar novērst asiņošanu, nekavējoties paziņojiet ārstam.

Pastāv neliels risks, ka izjutīsiet anafilaktisku reakciju (stipru, pēkšņu alerģisku reakciju) pret ADVATE. Jums būtu jāpamana alerģiskās reakcijas agrīnās pazīmes, piemēram, izsitumi, nātrene, iekaisuši izsitumi, vispārēja nieze, lūpu un mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, spiedoša sajūta krūtīs, vispārēja slikta pašsajūta un reiboni. Tās var būt agrīnas anafilaktiska šoka pazīmes, kas var izpausties arī papildus ar stipru reiboni, apziņas zudumu un stipri apgrūtinātu elpošanu.

Rodoties jebkuram no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet injekciju un sazinieties ar savu ārstu. Smagu simptomu gadījumā, piemēram, ja ir apgrūtināta elpošana un ģībonis (vai tas tūlīt iestāsies), nepieciešama neatliekamā ārstēšana.

Pacienti, kuriem veidojas VIII faktora inhibitori

Inhibitoru (antivielu) veidošanās ir zināma komplikācija, kas var rasties ārstēšanas laikā ar visām VIII faktora zālēm. Šie inhibitori, it īpaši lielās koncentrācijās, aptur pareizu ārstēšanas darbību, un Jūs vai Jūsu bērns tiks rūpīgi uzraudzīts, lai noteiktu šo inhibitoru veidošanos. Ja Jūsu vai Jūsu bērna asiņošana netiek kontrolēta ar ADVATE, nekavējoties paziņojiet ārstam.

Bērni un pusaudži

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem (no 0 līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un ADVATE

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

ADVATE satur nātriju

Šīs zāles satur 10 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,5% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. KĀ LIETOT ADVATE

Ārstēšanu ar ADVATE uzsāks ārsts, kuram ir pieredze A hemofilijas pacientu aprūpē.

Atkarībā no Jūsu stāvokļa un ķermeņa masas, ārsts izrēķinās Jums nepieciešamo ADVATE devu (starptautiskajās vienībās vai SV), kā arī, vai to lieto asiņošanas novēršanai vai ārstēšanai. Ievadīšanas biežums būs atkarīgs no tā, cik efektīvi ADVATE iedarbosies. Parasti aizstājterapija ar ADVATE ir terapija mūža garumā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Asiņošanas novēršana

Ieteicamā deva būs no 20 līdz 40 SV alfa oktokoga uz kilogramu ķermeņa masas, ievadot to katras 2-3 dienas. Tomēr dažos gadījumos, īpaši gados jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešamas biežākas injekcijas vai lielākas devas.

Asiņošanas ārstēšana

Alfa oktokoga devu aprēķina atkarībā no Jūsu ķermeņa masas un vēlamā VIII faktora līmeņa. VIII faktora mērķa līmeņi būs atkarīgi no asiņošanas vietas un intensitātes.

$$\text{Deva (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamā VIII faktora paaugstināšanās (\% no normas)} \times 0,5$$

Ja Jums šķiet, ka ADVATE iedarbība ir nepietiekama, konsultējieties ar ārstu.

Ārsts veiks nepieciešamās laboratoriskās pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums ir pietiekams VIII asins koagulācijas faktora līmenis. Tas ir īpaši svarīgi tad, ja Jums tiek veikta liela ķirurģiska operācija.

Lietošana pusaudžiem un bērniem (no 0 līdz 18 gadu vecumam)

Asiņošanas ārstēšanai bērniem lietojamā deva neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Asiņošanas profilaksei pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā. ADVATE lietošana bērniem (intravenozi) neatšķiras no lietošanas pieaugušajiem. Lai būtu iespējami veikt biežas VIII faktora zāļu infūzijas, var būt nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (*central venous access device* – CVAD).

Kā ievada ADVATE

Parasti ārsts vai medmāsa ADVATE injicē vēnā (intravenozi). Jūs vai kāds cits to arī drīkst darīt, bet tikai pēc atbilstošas apmācības kursa. Sīkāku informāciju par to, kā zāles ievadīt pašam, skatīt šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis ADVATE vairāk nekā noteikts

Vienmēr lietojiet ADVATE tikai tā, kā norādījis ārsts. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu. Ja esat ievadījis vairāk ADVATE, nekā ieteicams, lūdzu, pēc iespējas ātrāk vērsieties pie sava ārsta.

Ja esat aizmirsis lietot ADVATE

Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ievadiet nākamo paredzēto devu un turpiniet zāļu lietošanu, kā Jums ieteicis ārsts.

Ja Jūs pārtraucat lietot ADVATE

Pirms pārtraucat ADVATE lietošanu, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja sākas **stipra, pēkšņa alerģiska reakcija** (anafilaktiska), injekcija **nekavējoties jāpārtrauc**.

Ja novērojat kādu no tālāk minētajiem alerģisku reakciju simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**:

- izsitumi, nātrene, iekaisuši izsitumi, vispārēja nieze,
- lūpu un mēles pietūkums,
- apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, spiedoša sajūta krūtīs,
- vispārēja slikta pašsajūta,
- reiboņi un samaņas zudums.

Smagi simptomi, ieskaitot elpas trūkumu un (gandrīz) ģīboni, prasa tūlītēju neatliekamu palīdzību.

Bērniem, kas iepriekš nav ārstēti ar VIII faktora zālēm, inhibitoru antiviēlas (skatīt 2. punktu) var veidoties ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem); tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 ārstēšanas dienu laikā), risks ir retāk sastopams (mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem). Ja tā notiek Jūsu vai Jūsu bērna gadījumā, zāles var pārstāt darboties pareizi, un Jums vai Jūsu bērnam var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, nekavējoties paziņojiet ārstam.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 lietotāju no 10)

VIII faktora inhibitori (bērniem, kas iepriekš nav ārstēti ar VIII faktora zālēm).

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 10)
Galvassāpes un drudzis.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 100)

VIII faktora inhibitori (pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 ārstēšanas dienu laikā)), reiboņi, gripa, ģībšana, patoloģisks sirds ritms, sarkanas niezošas pūtītes uz ādas, spiediena sajūta krūtīs, asinsizplūdums injekcijas vietā, reakcijas injekcijas vietā, nieze, pastiprināta svīšana, garšas sajūtas pārmaiņas, karstuma viļņi, migrēnas lēkmes, atmiņas traucējumi, drebuļi, caureja, slikta dūša, vemšana, elpas trūkums, laringīts, limfvadu iekaisums, ādas krāsas pārmaiņas, acu iekaisums, izsitumi, pārmērīga svīšana, pēdu un kāju pietūkums, eritrocītu skaita procentuāla samazināšanās, balto asins šūnu veida (monocītu) skaita palielināšanās un sāpes vēdera augšējā vai krūškurvja apakšējā daļā.

Ķirurģiskas iejaukšanās rezultātā:

katetra izraisīta infekcija, samazināts eritrocītu skaits, locekļu un locītavu pietūkums, ilgstoša asiņošana pēc drenāžas izņemšanas, pazemināts VIII faktora līmenis un pēcoperācijas hematoma.

Centrālās venozās pieejas ierīces lietošanas (CVAD) rezultātā:

ar katetru saistīta infekcija, sistēmiska infekcija un lokāls asins trombs katetra vietā.

Nezināma biežuma blakusparādības (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Iespējamās dzīvību apdraudošas reakcijas (anafilakse) un citas alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), vispārēji traucējumi (nogurums, enerģijas trūkums).

Papildus blakusparādības bērniem

Izņemot inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pediatriskiem pacientiem un ar katetra ievadīšanu saistītas komplikācijas, klīniskajos pētījumos netika konstatētas ar vecumu saistītas blakusparādību atšķirības.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. KĀ UZGLABĀT ADVATE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc „Der. līdz.”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.

Uzglabāšanas termiņa laikā pulvera flakonu var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Šajā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas 6 mēnešu perioda beigās vai ar uz zāļu pudelītes uzdrukāto derīguma termiņa datumu atkarībā no tā, kurš termiņš beidzas ātrāk. Lūdzu, atzīmējiet 6 mēnešu perioda uzglabāšanas laiku istabas temperatūrā uz zāļu kastītes. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietoto šķīdumu iznīciniet atbilstoši vietējām prasībām.

Izlietot zāles nekavējoties pēc pilnīgas pulvera izšķīšanas.

Pēc pagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. IEPAKOJUMA SATURS UN CITA INFORMĀCIJA

Ko ADVATE satur

- Aktīvā viela ir alfa oktokogs (*Octocog alfa*) (cilvēka VIII asinsreces faktors, kas iegūts, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju). Katrs pulvera flakons nomināli satur 250, 500, 1000, 1500, 2000 vai 3000 SV alfa oktokoga.
- Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, nātrijs hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).

Šķīdinātājs: 5 ml sterilizēts ūdens injekcijām

ADVATE ārējais izskats un iepakojums

ADVATE ir balts vai gandrīz balts un irdens pulveris.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

Tāpat katrā iepakojumā ir ierīce šķīduma sagatavošanai (BAXJECT II).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vīne
Tel: +800 66838470
e-pasts: medinfoEMEA@takeda.com

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

Κύπρος
Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par sagatavošanu un ievadišanu

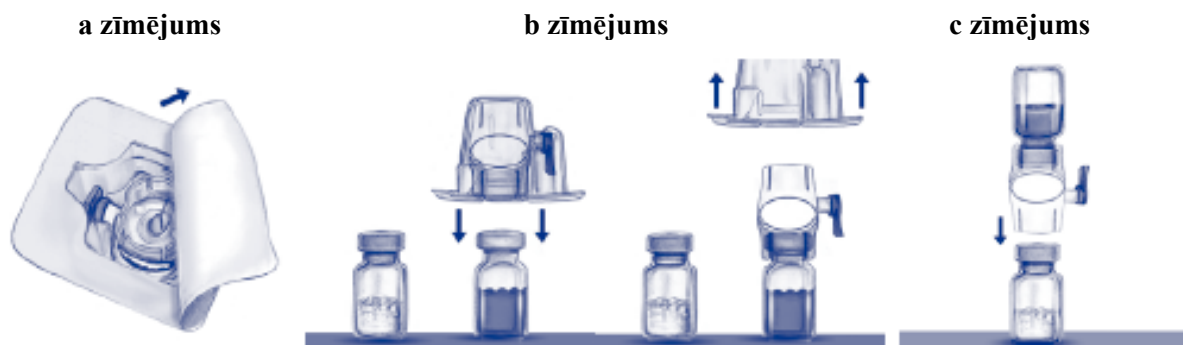
Šķīduma pagatavošanas un ievadīšanas laikā jāievēro aseptikas tehnika.

Šķīduma pagatavošanai izmantojiet tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas katrā ADVATE iepakojumā. ADVATE ar citām zālēm vai šķīdinātājiem sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru.

Norādījumi par sagatavošanu

- Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un iepakojuma.
 - Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes, uz ko norāda simbols .
 - Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.
1. Ja zāles glabātas ledusskapī, izņemiet ADVATE pulvera un šķīdinātāja flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C - 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Noņemiet pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus.
 4. Notīriet aizbāžņus ar spirta salveti. Novietojiet flakonus uz tīras, līdzenas virsmas.
 5. Atveriet BAXJECT II ierīces iepakojumu, noplēšot papīra pārklājumu, neaizskarot iepakojuma saturu (a zīmējums). Neizņemiet ierīci no iepakojuma. Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 6. Apgrieziet iepakojumu otrādi un izduriet plastmasas durkli cauri šķīdinātāja aizbāžnim. Saņemiet iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no BAXJECT II (b zīmējums). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces.
 7. Izšķīdināšanai drīkst izmantot tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā. Apgrieziet šķīdinātāja flakonu ar pievienoto BAXJECT II ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons atrastos ierīcei virspusē. Izduriet balto plastmasas durkli cauri ADVATE pulvera aizbāžnim. Vakuums ievilks šķīdinātāju ADVATE pulvera flakonā (c zīmējums).
 8. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pārliecinieties, ka ADVATE pulveris ir pilnīgi izšķīdis, jo citādi sagatavotais šķīdums viss neizkļūs cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



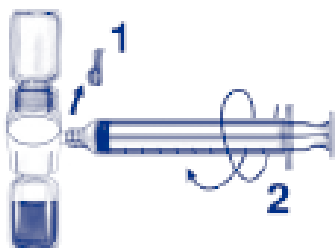
Norādījumi par ievadīšanu

Ievadīšanai nepieciešama šļirce ar luera savienojumu.

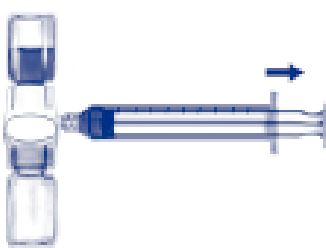
Svarīga piezīme:

- Nemēģiniet veikt injekciju, ja ārsts vai medicīnas māsa nav Jūs īpaši apmācījuši.
 - Pirms ievadīšanas pārbaudiet, vai pagatavotajā šķīdumā nav cietu daļiņu un vai tas nav mainījies krāsu (šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas).
 - Nelietojiet ADVATE, ja šķīdums nav pilnīgi dzidrs vai pulveris nav pilnībā izšķīdis.
1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II ierīcei. (d zīmējums).
 2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonam ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavoto šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli (e zīmējums).
 3. Atvienojiet šļirci.
 4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu un injicējiet izšķīdināto šķīdumu intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. (Skatīt apakšpunktā 4. "Iespējamās blakusparādības".)
 5. Neizlietoto šķīdumu iznīciniet atbilstoši vietējām prasībām.

d zīmējums



e zīmējums



Tālākā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Terapija pēc nepieciešamības

Gadījumā, ja asiņošana turpinās, VIII faktora aktivitāte nedrīkst pazemināties zem norādītā līmeņa (% no normas) attiecīgajā periodā. Tālāk sniegtās tabulas dati izmantojami, lai izvēlētos devas asiņošanas gadījumos vai pēc operācijām.

Ievadāmā deva un ievadīšanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Asiņošanas smaguma pakāpe/Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 - 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbības traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzījusi, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ADVATE 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 2000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 3000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ADVATE un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ADVATE lietošanas
3. Kā lietot ADVATE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ADVATE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. KAS IR ADVATE UN KĀDAM NOLŪKAM TĀS/TO LIETO

ADVATE satur rekombinantas DNS tehnoloģijas rezultātā ražotu aktīvo vielu alfa oktokogu, cilvēka VIII asinsreces faktoru. A hemofilijas pacientiem (iedzimta VIII faktora nepietiekamība) tā trūkst vai tas funkcionē nepareizi.

ADVATE lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (iedzimtiem asinsrecēšanas traucējumiem, ko izraisa VIII faktora nepietiekamība) visās vecuma grupās.

Visā ražošanas procesā ADVATE netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes proteīni.

2. KAS JUMS JĀZINA PIRMS ADVATE LIETOŠANAS

ADVATE nedrīkst lietot šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret alfa oktokogu vai jebkuru citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija pret peles vai kāmjā olbaltumiem.

Ja neesat par to pārliecināts, vaicājiēt ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ADVATE lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums jāizstāsta ārstam, ja jau iepriekš esat ārstēts ar VIII faktora produktiem, īpaši jāuzsver, ja Jums ir veidojušies inhibitori, jo šādā gadījumā pastāv lielāks risks, ka tas atkārtosies. Inhibitori bloķē antiviēlas pret VIII faktoru, kas samazina ADVATE efektivitāti asiņošanas kontrolei vai nepieļāšanai. Inhibitoru veidošanās ir labi pazīstama A

hemofilijas ārstēšanas komplikācija. Ja ADVATE nevar novērst asiņošanu, nekavējoties paziņojiet ārstam.

Pastāv neliels risks, ka izjutīsiet anafilaktisku reakciju (stipru, pēkšņu alerģisku reakciju) pret ADVATE. Jums būtu jāpamana alerģiskās reakcijas agrīnās pazīmes, piemēram, izsitumi, nātrene, iekaisuši izsitumi, vispārēja nieze, lūpu un mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, spiedoša sajūta krūtīs, vispārēja slikta pašsajūta un reiboni. Tās var būt agrīnas anafilaktiska šoka pazīmes, kas var izpausties arī papildus ar stipru reiboni, apziņas zudumu un stipri apgrūtinātu elpošanu.

Rodoties jebkuram no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet injekciju un sazinieties ar savu ārstu. Smagu simptomu gadījumā, piemēram, ja ir apgrūtināta elpošana un ģībonis (vai tas tūlīt iestāsies), nepieciešama neatliekamā ārstēšana.

Pacienti, kuriem veidojas VIII faktora inhibitori

Inhibitoru (antivielu) veidošanās ir zināma komplikācija, kas var rasties ārstēšanas laikā ar visām VIII faktora zālēm. Šie inhibitori, it īpaši lielās koncentrācijās, aptur pareizu ārstēšanas darbību, un Jūs vai Jūsu bērns tiks rūpīgi uzraudzīts, lai noteiktu šo inhibitoru veidošanos. Ja Jūsu vai Jūsu bērna asiņošana netiek kontrolēta ar ADVATE, nekavējoties paziņojiet ārstam.

Bērni un pusaudži

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem (no 0 līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un ADVATE

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

ADVATE satur nātriju

Šīs zāles satur 10 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,5% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. KĀ LIETOT ADVATE

Ārstēšanu ar ADVATE uzsāks ārsts, kuram ir pieredze A hemofilijas pacientu aprūpē.

Atkarībā no Jūsu stāvokļa un ķermeņa masas, ārsts izrēķinās Jums nepieciešamo ADVATE devu (starptautiskajās vienībās vai SV), kā arī, vai to lieto asiņošanas novēršanai vai ārstēšanai. Ievadīšanas biežums būs atkarīgs no tā, cik efektīvi ADVATE iedarbosies. Parasti aizstājterapija ar ADVATE ir terapija mūža garumā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam.

Asiņošanas novēršana

Ieteicamā deva būs no 20 līdz 40 SV alfa oktokoga uz kilogramu ķermeņa masas, ievadot to katras 2-3 dienas. Tomēr dažos gadījumos, īpaši gados jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešamas biežākas injekcijas vai lielākas devas.

Asiņošanas ārstēšana

Alfa oktokoga devu aprēķina atkarībā no Jūsu ķermeņa masas un vēlamā VIII faktora līmeņa. VIII faktora mērķa līmeņi būs atkarīgi no asiņošanas vietas un intensitātes.

$$\text{Deva (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamā VIII faktora paaugstināšanās (\% no normas)} \times 0,5$$

Ja Jums šķiet, ka ADVATE iedarbība ir nepietiekama, konsultējieties ar ārstu.

Ārsts veiks nepieciešamās laboratoriskās pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums ir pietiekams VIII asins koagulācijas faktora līmenis. Tas ir īpaši svarīgi tad, ja Jums tiek veikta liela ķirurģiska operācija.

Lietošana pusaudžiem un bērniem (no 0 līdz 18 gadu vecumam)

Asiņošanas ārstēšanai bērniem lietojamā deva neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Asiņošanas profilaksei pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā. ADVATE lietošana bērniem (intravenozi) neatšķiras no lietošanas pieaugušajiem. Lai būtu iespējami veikt biežas VIII faktora zāļu infūzijas, var būt nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (*central venous access device* – CVAD).

Kā ievada ADVATE

Parasti ārsts vai medmāsa ADVATE injicē vēnā (intravenozi). Jūs vai kāds cits to arī drīkst darīt, bet tikai pēc atbilstošas apmācības kursa. Sīkāku informāciju par to, kā zāles ievadīt pašam, skatīt šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis ADVATE vairāk nekā noteikts

Vienmēr lietojiet ADVATE tikai tā, kā norādījis ārsts. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu. Ja esat ievadījis vairāk ADVATE, nekā ieteicams, lūdzu, pēc iespējas ātrāk vērsieties pie sava ārsta.

Ja esat aizmirsis lietot ADVATE

Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ievadiet nākamo paredzēto devu un turpiniet zāļu lietošanu, kā Jums ieteicis ārsts.

Ja Jūs pārtraucat lietot ADVATE

Pirms pārtraucat ADVATE lietošanu, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja sākas **stipra, pēkšņa alerģiska reakcija** (anafilaktiska), injekcija **nekavējoties jāpārtrauc**.

Ja novērojat kādu no tālāk minētajiem alerģisku reakciju simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**:

- izsitumi, nātrene, iekaisuši izsitumi, vispārēja nieze,
- lūpu un mēles pietūkums,
- apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, spiedoša sajūta krūtīs.
- vispārēja slikta pašsajūta,
- reiboņi un samaņas zudums.

Smagi simptomi, ieskaitot elpas trūkumu un (gandrīz) ģīboni, prasa tūlītēju neatliekamu palīdzību.

Bērniem, kas iepriekš nav ārstēti ar VIII faktora zālēm, inhibitoru antivielas (skatīt 2. punktu) var veidoties ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem); tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 ārstēšanas dienu laikā), risks ir retāk sastopams (mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem). Ja tā notiek Jūsu vai Jūsu bērna gadījumā, zāles var pārstāt darboties pareizi, un Jums vai Jūsu bērnam var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, nekavējoties paziņojiet ārstam.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 lietotāju no 10)
VIII faktora inhibitori (bērniem, kas iepriekš nav ārstēti ar VIII faktora zālēm).

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 10)
Galvassāpes un drudzis.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 100)
VIII faktora inhibitori (pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 ārstēšanas dienu laikā)), reiboņi, gripa, ģībšana, patoloģisks sirds ritms, sarkanas niezošas pūtītes uz ādas, spiediena sajūta krūtīs, asinsizplūdums injekcijas vietā, reakcijas injekcijas vietā, nieze, pastiprināta svīšana, garšas sajūtas pārmaiņas, karstuma viļņi, migrēnas lēkmes, atmiņas traucējumi, drebuļi, caureja, slikta dūša, vemšana, elpas trūkums, laringīts, limfvadu iekaisums, ādas krāsas pārmaiņas, acu iekaisums, izsitumi, pārmērīga svīšana, pēdu un kāju pietūkums, eritrocītu skaita procentuāla samazināšanās, balto asins šūnu veida (monocītu) skaita palielināšanās un sāpes vēdera augšējā vai krūškurvja apakšējā daļā.

Ķirurģiskas iejaukšanās rezultātā:

katetra izraisīta infekcija, samazināts eritrocītu skaits, locekļu un locītavu pietūkums, ilgstoša asiņošana pēc drenāžas izņemšanas, pazemināts VIII faktora līmenis un pēcoperācijas hematoma.

Centrālās venozās pieejas ierīces lietošanas (CVAD) rezultātā:

ar katetru saistīta infekcija, sistēmiska infekcija un lokāls asins trombs katetra vietā.

Nezināma biežuma blakusparādības (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Iespējamās dzīvību apdraudošas reakcijas (anafilakse) un citas alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), vispārēji traucējumi (nogurums, enerģijas trūkums).

Papildus blakusparādības bērniem

Izņemot inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pediatriem pacientiem un ar katetra ievadīšanu saistītas komplikācijas, klīniskajos pētījumos netika konstatētas ar vecumu saistītas blakusparādību atšķirības.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. KĀ UZGLABĀT ADVATE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc „Der. līdz.”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.

Uzglabāšanas termiņa laikā blisteri ar zālēm var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Šajā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas 6 mēnešu perioda beigās vai ar uz zāļu blistera uzdrukāto derīguma termiņa datumu atkarībā no tā, kurš termiņš beidzas ātrāk. Lūdzu, atzīmējiet 6 mēnešu perioda uzglabāšanas laiku istabas temperatūrā uz zāļu kastītes. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

Uzglabāt blisteri ar zālēm ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietoto šķīdumu iznīciniet atbilstoši vietējām prasībām.

Izlietot zāles nekavējoties pēc pilnīgas pulvera izšķīšanas.

Pēc pagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. IEPAKOJUMA SATURS UN CITA INFORMĀCIJA

Ko ADVATE satur

- Aktīvā viela ir alfa oktokogs (*Octocog alfa*) (cilvēka VIII asinsreces faktors, kas iegūts, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju). Katrs pulvera flakons nomināli satur 250, 500, 1000, 1500, 2000 vai 3000 SV alfa oktokoga.
- Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, nātrijs hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).

Šķīdinātājs: 5 ml sterilizēts ūdens injekcijām

ADVATE ārējais izskats un iepakojums

ADVATE ir balts vai gandrīz balts un irdens pulveris.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vīne
Tel: +800 66838470
e-pasts: medinfoEMEA@takeda.com

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigi/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par sagatavošanu un ievadišanu

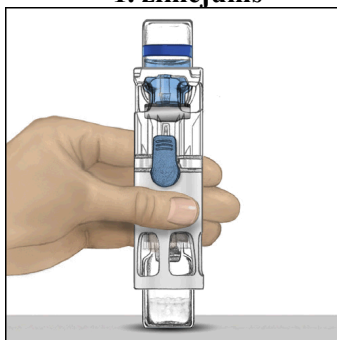
ADVATE ar citām zālēm vai šķīdinātājiem sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru.

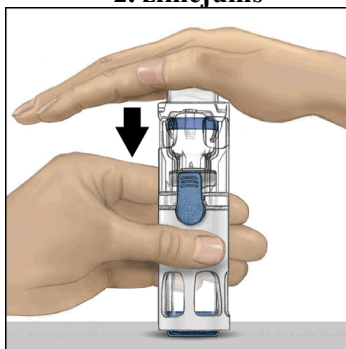
Norādījumi par sagatavošanu

- Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un iepakojuma.
 - Nelietot, ja blistera pārklājums nav pilnībā noslēgts.
 - Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.
1. Ja zāles tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteru (satur pulvera un šķīdinātāja flakonus, kas ir iepriekš samontēti ar sistēmu) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Atveriet ADVATE iepakojumu, noplēšot pārklājumu. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
 4. Novietojiet ADVATE uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu uz augšu (1. zīmējums). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas nav norādīts tālākās darbībās.
 5. Ar vienu roku turot ADVATE BAXJECT III sistēmā, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz sistēma ir pilnībā saķlauta un šķīdinātājs ieplūst ADVATE flakonā (2. zīmējums). Nekustiniet sistēmu, kamēr pārvade nav pabeigta.
 6. Pārliecinieties, ka šķīdinātāja pārvade ir pabeigta. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Visam ADVATE pulverim noteikti ir jābūt pilnībā izšķīdušam, citādi ne viss sagatavotais šķīdums izies cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.

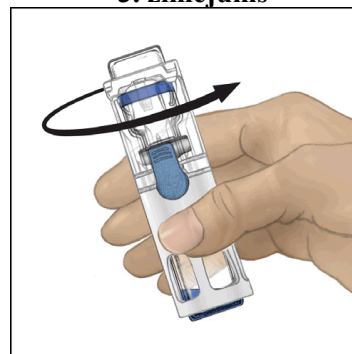
1. zīmējums



2. zīmējums



3. zīmējums



Norādījumi par ievadišanu

Ievadišanas laikā jāievēro aseptikas tehnika.

Ievadišanai nepieciešama šļirce ar luera savienojumu.

Svarīga piezīme:

- Nemēģiniet veikt injekciju, ja ārsts vai medicīnas māsa nav Jūs īpaši apmācījusi.
 - Pirms ievadišanas pārbaudiet, vai pagatavotajā šķīdumā nav cietu daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu (šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas).
 - Nelietojiet ADVATE, ja šķīdums nav pilnīgi dzidrs vai pulveris nav pilnībā izšķīdis.
1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT III sistēmas. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT III sistēmas.
 2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonom ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavoto šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli.
 3. Atvienojiet šļirci.
 4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu un injicējiet izšķīdināto šķīdumu intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. (Skatīt apakšpunktā 4. "Iespējamās blakusparādības".)
 5. Neizlietoto šķīdumu iznīciniet atbilstoši vietējām prasībām.

Tālākā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Terapija pēc nepieciešamības

Gadījumā, ja asiņošana turpinās, VIII faktora aktivitāte nedrīkst pazemināties zem norādītā līmeņa (% no normas) attiecīgajā periodā. Tālāk sniegtās tabulas dati izmantojami, lai izvēlētos devas asiņošanas gadījumos vai pēc operācijām.

Ievadāmā deva un ievadišanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Asiņošanas smaguma pakāpe/Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadišanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
---	---	---

Asiņošanas smaguma pakāpe/Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 - 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbības traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzijusi, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ADVATE 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ADVATE un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ADVATE lietošanas
3. Kā lietot ADVATE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ADVATE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. KAS IR ADVATE UN KĀDAM NOLŪKAM TĀS/TO LIETO

ADVATE satur rekombinantas DNS tehnoloģijas rezultātā ražotu aktīvo vielu alfa oktokogu, cilvēka VIII asinsreces faktoru. A hemofilijas pacientiem (iedzimta VIII faktora nepietiekamība) tā trūkst vai tas funkcionē nepareizi.

ADVATE lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (iedzimtiem asinsrecēšanas traucējumiem, ko izraisa VIII faktora nepietiekamība) visās vecuma grupās.

Visā ražošanas procesā ADVATE netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes proteīni.

2. KAS JUMS JĀZINA PIRMS ADVATE LIETOŠANAS

ADVATE nedrīkst lietot šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret alfa oktokogu vai jebkuru citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija pret peles vai kāmjā olbaltumiem.

Ja neesat par to pārliecināts, vaicājiest ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ADVATE lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums jāizstāsta ārstam, ja jau iepriekš esat ārstēts ar VIII faktora produktiem, īpaši jāuzsver, ja Jums ir veidojušies inhibitori, jo šādā gadījumā pastāv lielāks risks, ka tas atkārtosies. Inhibitori bloķē antivielas pret VIII faktoru, kas samazina ADVATE efektivitāti asiņošanas kontrolei vai nepieļaušanai. Inhibitoru veidošanās ir labi pazīstama A hemofilijas ārstēšanas komplikācija. Ja ADVATE nevar novērst asiņošanu, nekavējoties paziņojiet ārstam.

Pastāv neliels risks, ka izjutīsiet anafilaktisku reakciju (stipru, pēkšņu alerģisku reakciju) pret ADVATE. Jums būtu jāpamana alerģiskās reakcijas agrīnās pazīmes, piemēram, izsitumi, nātrene, iekaisuši izsitumi, vispārēja nieze, lūpu un mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, spiedoša sajūta krūtīs, vispārēja slikta pašsajūta un reiboni. Tās var būt agrīnas anafilaktiska šoka pazīmes, kas var izpausties arī papildus ar stipru reiboni, apziņas zudumu un stipri apgrūtinātu elpošanu.

Rodoties jebkuram no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet injekciju un sazinieties ar savu ārstu. Smagu simptomu gadījumā, piemēram, ja ir apgrūtināta elpošana un ģībonis (vai tas tūlīt iestāsies), nepieciešama neatliekamā ārstēšana.

Pacienti, kuriem veidojas VIII faktora inhibitori

Inhibitoru (antivielu) veidošanās ir zināma komplikācija, kas var rasties ārstēšanas laikā ar visām VIII faktora zālēm. Šie inhibitori, it īpaši lielās koncentrācijās, aptur pareizu ārstēšanas darbību, un Jūs vai Jūsu bērns tiks rūpīgi uzraudzīts, lai noteiktu šo inhibitoru veidošanos. Ja Jūsu vai Jūsu bērna asiņošana netiek kontrolēta ar ADVATE, nekavējoties paziņojiet ārstam.

Bērni un pusaudži

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem (no 0 līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un ADVATE

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

ADVATE satur nātriju

Šīs zāles satur 10 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,5% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Nepareiza ADVATE lietošana

Ir jāizvairās no nepareizas lietošanas (injekcijas artērijā vai ārpus vēnas), jo var rasties īslaicīga reakcija injekcijas vietā, piemēram, zilums vai piesārtums.

3. KĀ LIETOT ADVATE

Ārstēšanu ar ADVATE uzsāks ārsts, kuram ir pieredze A hemofilijas pacientu aprūpē.

Atkarībā no Jūsu stāvokļa un ķermeņa masas, ārsts izrēķinās Jums nepieciešamo ADVATE devu (starptautiskajās vienībās vai SV), kā arī, vai to lieto asiņošanas novēršanai vai ārstēšanai. Ievadīšanas biežums būs atkarīgs no tā, cik efektīvi ADVATE iedarbosies. Parasti aizstājterapija ar ADVATE ir terapija mūža garumā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Asiņošanas novēršana

Ieteicamā deva būs no 20 līdz 40 SV alfa oktokoga uz kilogramu ķermeņa masas, ievadot to katras 2-3 dienas. Tomēr dažos gadījumos, īpaši gados jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešamas biežākas injekcijas vai lielākas devas.

Asiņošanas ārstēšana

Alfa oktokoga devu aprēķina atkarībā no Jūsu ķermeņa masas un vēlamā VIII faktora līmeņa. VIII faktora mērķa līmeni būs atkarīgi no asiņošanas vietas un intensitātes.

$$\text{Deva (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamā VIII faktora paaugstināšanās (\% no normas)} \times 0,5$$

Ja Jums šķiet, ka ADVATE iedarbība ir nepietiekama, konsultējieties ar ārstu.

Ārsts veiks nepieciešamās laboratoriskās pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums ir pietiekams VIII asins koagulācijas faktora līmenis. Tas ir īpaši svarīgi tad, ja Jums tiek veikta liela ķirurģiska operācija.

Lietošana pusaudžiem un bērniem (no 0 līdz 18 gadu vecumam)

Asiņošanas ārstēšanai bērniem lietojamā deva neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Asiņošanas profilaksei pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā. ADVATE lietošana bērniem (intravenozi) neatšķiras no lietošanas pieaugušajiem. Lai būtu iespējami veikt biežas VIII faktora zāļu infūzijas, var būt nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (*central venous access device* – CVAD).

Sakarā ar to, ka ADVATE injekcijas tilpums ir samazināts, atšķaidot to ar 2 ml sterila ūdens injekcijām, paaugstinātas jutības reakcijas gadījumā atliek mazāk laika reaģēt, pārtraucot injekciju. Tādēļ jāievēro piesardzība veicot ADVATE injekciju atšķaidītu ar 2 ml ūdens injekcijām, īpaši, ja pacients ir bērns.

Kā ievada ADVATE

Parasti ārsts vai medmāsa ADVATE injicē vēnā (intravenozi). Jūs vai kāds cits to arī drīkst darīt, bet tikai pēc atbilstošas apmācības kursa. Sīkāku informāciju par to, kā zāles ievadīt pašam, skatīt šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis ADVATE vairāk nekā noteikts

Vienmēr lietojiet ADVATE tikai tā, kā norādījis ārsts. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu. Ja esat ievadījis vairāk ADVATE, nekā ieteicams, lūdzu, pēc iespējas ātrāk vērsieties pie sava ārsta.

Ja esat aizmirsis lietot ADVATE

Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ievadiet nākamo paredzēto devu un turpiniet zāļu lietošanu, kā Jums ieteicis ārsts.

Ja Jūs pārtraucat lietot ADVATE

Pirms pārtraucat ADVATE lietošanu, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet savam ārstam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja sākas **stipra, pēkšņa alerģiska reakcija** (anafilaktiska), injekcija **nekavējoties jāpārtrauc**.

Ja novērojat kādu no tālāk minētajiem alerģisku reakciju simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**:

- izsitumi, nātrene, iekaisuši izsitumi, vispārēja nieze,
- lūpu un mēles pietūkums,
- apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, spiedoša sajūta krūtīs,
- vispārēja slikta pašsajūta,
- reiboņi un samaņas zudums.

Smagi simptomi, ieskaitot elpas trūkumu un (gandrīz) ģīboni, prasa tūlītēju neatliekamu palīdzību. Bērniem, kas iepriekš nav ārstēti ar VIII faktora zālēm, inhibitoru antivielas (skatīt 2. punktu) var veidoties ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem); tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 ārstēšanas dienu laikā), risks ir retāk sastopams (mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem). Ja tā notiek Jūsu vai Jūsu bērna gadījumā, zāles var pārstāt darboties pareizi, un Jums vai Jūsu bērnam var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, nekavējoties paziņojiet ārstam.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 lietotāju no 10)
VIII faktora inhibitori (bērniem, kas iepriekš nav ārstēti ar VIII faktora zālēm).

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 10)
Galvassāpes un drudzis.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 100)
VIII faktora inhibitori (pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 ārstēšanas dienu laikā)), reiboņi, gripa, ģībošana, patoloģisks sirds ritms, sarkanas niezošas pūtītes uz ādas, spiediena sajūta krūtīs, asinsizplūdums injekcijas vietā, reakcijas injekcijas vietā, nieze, pastiprināta svīšana, garšas sajūtas pārmaiņas, karstuma viļņi, migrēnas lēkmes, atmiņas traucējumi, drebuļi, caureja, slikta dūša, vemšana, elpas trūkums, laringīts, limfvadu iekaisums, ādas krāsas pārmaiņas, acu iekaisums, izsitumi, pārmērīga svīšana, pēdu un kāju pietūkums, eritrocītu skaita procentuāla samazināšanās, balto asins šūnu veida (monocītu) skaita palielināšanās un sāpes vēdera augšējā vai krūškurvja apakšējā daļā.

Ķirurģiskas iejaukšanās rezultātā:

katetra izraisīta infekcija, samazināts eritrocītu skaits, locekļu un locītavu pietūkums, ilgstoša asiņošana pēc drenāžas izņemšanas, pazemināts VIII faktora līmenis un pēcoperācijas hematoma.

Centrālās venozās pieejas ierīces lietošanas (CVAD) rezultātā:

ar katetru saistīta infekcija, sistēmiska infekcija un lokāls asins trombs katetra vietā.

Nezināma biežuma blakusparādības (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Iespējamās dzīvību apdraudošas reakcijas (anafilakse) un citas alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), vispārēji traucējumi (nogurums, enerģijas trūkums).

Papildus blakusparādības bērniem

Izņemot inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pediatriem pacientiem un ar katetra ievadīšanu saistītas komplikācijas, klīniskajos pētījumos netika konstatētas ar vecumu saistītas blakusparādību atšķirības.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. KĀ UZGLABĀT ADVATE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc „Der. līdz.”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.

Uzglabāšanas termiņa laikā pulvera flakonu var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Šajā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas 6 mēnešu perioda beigās vai ar uz zāļu pudelītes uzdrukāto derīguma termiņa datumu atkarībā no tā, kurš termiņš beidzas ātrāk. Lūdzu, atzīmējiet 6 mēnešu perioda uzglabāšanas laiku istabas temperatūrā uz zāļu kastītes. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietoto šķīdumu iznīciniet atbilstoši vietējām prasībām.

Izlietot zāles nekavējoties pēc pilnīgas pulvera izšķīšanas.

Pēc pagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. IEPAKOJUMA SATURS UN CITA INFORMĀCIJA

Ko ADVATE satur

- Aktīvā viela ir alfa oktokoģis (*Octocog alfa*) (cilvēka VIII asinsreces faktors, kas iegūts, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju). Katrs pulvera flakons nomināli satur 250, 500, 1000 vai 1500 SV alfa oktokoģa.
- Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, nātrijs hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).

Šķīdinātājs: 2 ml sterilizēts ūdens injekcijām

ADVATE ārējais izskats un iepakojums

ADVATE ir balts vai gandrīz balts un irdens pulveris.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

Tāpat katrā iepakojumā ir ierīce šķīduma sagatavošanai (BAXJECT II).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

A-1221 Vīne

Tel: +800 66838470

e-pasts: medinfo@takeda.com

Ražotājs:

Baxalta Belgium Manufacturing SA

Boulevard René Branquart 80

B-7860 Lessines

Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

BeļģiĒ/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV

Tel/Tél: +32 2 464 06 11

medinfo@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

medinfo@takeda.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par sagatavošanu un ievadišanu

Šķīduma pagatavošanas un ievadīšanas laikā jāievēro aseptikas tehnika.

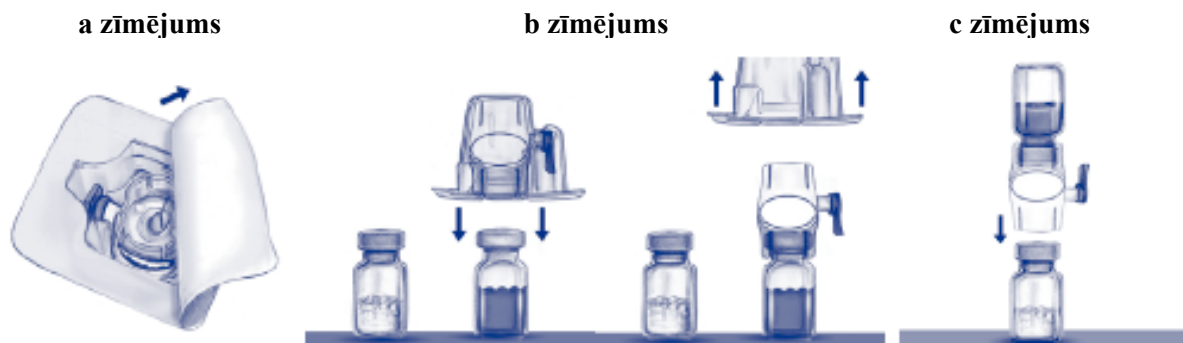
Šķīduma pagatavošanai izmantojiet tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas katrā ADVATE iepakojumā. ADVATE ar citām zālēm vai šķīdinātājiem sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru.

Norādījumi par sagatavošanu

- Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un iepakojuma.
 - Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes, uz ko norāda simbols .
 - Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.
1. Ja zāles glabātas ledusskapī, izņemiet ADVATE pulvera un šķīdinātāja flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C - 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Noņemiet pulvera un šķīdinātāja flakoniem vāciņus.
 4. Notīriet aizbāžņus ar spirta salveti. Novietojiet flakonus uz tīras, līdzenas virsmas.
 5. Atveriet BAXJECT II ierīces iepakojumu, noplēšot papīra pārklājumu, neaizskarot iepakojuma saturu (a zīmējums). Neizņemiet ierīci no iepakojuma. Nelietot, ja BAXJECT II ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
 6. Apgrieziet iepakojumu otrādi un izduriet plastmasas durkli cauri šķīdinātāja aizbāžnim. Saņemiet iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no BAXJECT II (b zīmējums). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces.
 7. Izšķīdināšanai drīkst izmantot tikai sterilizētu ūdeni injekcijām un šķīdināšanas ierīci, kas atrodas iepakojumā. Apgrieziet šķīdinātāja flakonu ar pievienoto BAXJECT II ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons atrastos ierīcei virspusē. Izduriet balto plastmasas durkli cauri ADVATE pulvera aizbāžnim. Vakuums ievilks šķīdinātāju ADVATE pulvera flakonā (c zīmējums).

8. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Pārliecinieties, ka ADVATE pulveris ir pilnīgi izšķīdis, jo citādi sagatavotais šķīdums viss neizklūs cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



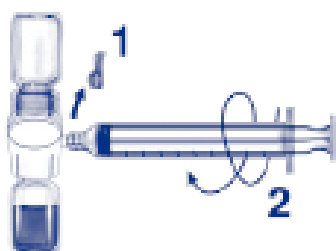
Norādījumi par ievadīšanu

Ievadīšanai nepieciešama šļirce ar luera savienojumu.

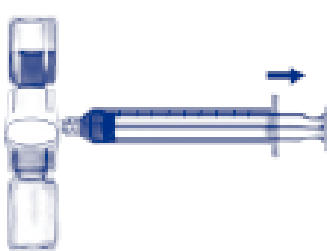
Svarīga piezīme:

- Nemēģiniet veikt injekciju, ja ārsts vai medicīnas māsa nav Jūs īpaši apmācījusi.
 - Pirms ievadīšanas pārbaudiet, vai pagatavotajā šķīdumā nav cietu daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu (šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas).
 - Nelietojiet ADVATE, ja šķīdums nav pilnīgi dzidrs vai pulveris nav pilnībā izšķīdis.
1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II ierīces. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II ierīcei. (d zīmējums).
 2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonom ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavoto šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli (e zīmējums).
 3. Atvienojiet šļirci.
 4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu un injicējiet izšķīdināto šķīdumu intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. (Skatīt apakšpunktā 4. “Iespējamās blakusparādības”.)
 5. Neizlietoto šķīdumu iznīciniet atbilstoši vietējām prasībām.

d zīmējums



e zīmējums



Tālākā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Terapija pēc nepieciešamības

Gadījumā, ja asiņošana turpinās, VIII faktora aktivitāte nedrīkst pazemināties zem norādītā līmeņa (% no normas) attiecīgajā periodā. Tālāk sniegtās tabulas dati izmantojami, lai izvēlētos devas asiņošanas gadījumos vai pēc operācijām.

Ievadāmā deva un ievadišanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadīšanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 - 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbspēju traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ADVATE 250 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 1000 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
ADVATE 1500 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

octocog alfa (rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ADVATE un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ADVATE lietošanas
3. Kā lietot ADVATE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ADVATE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. KAS IR ADVATE UN KĀDAM NOLŪKAM TĀS/TO LIETO

ADVATE satur rekombinantas DNS tehnoloģijas rezultātā ražotu aktīvo vielu alfa oktokoģu, cilvēka VIII asinsreces faktoru. A hemofilijas pacientiem (iedzimta VIII faktora nepietiekamība) tā trūkst vai tas funkcionē nepareizi.

ADVATE lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (iedzimtiem asinsrecēšanas traucējumiem, ko izraisa VIII faktora nepietiekamība) visās vecuma grupās.

Visā ražošanas procesā ADVATE netiek pievienoti cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes proteīni.

2. KAS JUMS JĀZINA PIRMS ADVATE LIETOŠANAS

ADVATE nedrīkst lietot šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret alfa oktokoģu vai jebkuru citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija pret peles vai kāmjā olbaltumiem.

Ja neesat par to pārliecināts, vaicājiest ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ADVATE lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums jāizstāsta ārstam, ja jau iepriekš esat ārstēts ar VIII faktora produktiem, īpaši jāuzsver, ja Jums ir veidojušies inhibitori, jo šādā gadījumā pastāv lielāks risks, ka tas atkārtosies. Inhibitori bloķē antiviēlas pret VIII faktoru, kas samazina ADVATE efektivitāti asiņošanas kontrolei vai nepieļāušanai. Inhibitoru veidošanās ir labi pazīstama A hemofilijas ārstēšanas komplikācija. Ja ADVATE nevar novērst asiņošanu, nekavējoties paziņojiet ārstam.

Pastāv neliels risks, ka izjutīsiet anafilaktisku reakciju (stipru, pēkšņu alerģisku reakciju) pret ADVATE. Jums būtu jāpamana alerģiskās reakcijas agrīnās pazīmes, piemēram, izsitumi, nātrene, iekaisuši izsitumi, vispārēja nieze, lūpu un mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, spiedoša sajūta krūtīs, vispārēja slikta pašsajūta un reiboni. Tās var būt agrīnas anafilaktiska šoka pazīmes, kas var izpausties arī papildus ar stipru reiboni, apziņas zudumu un stipri apgrūtinātu elpošanu.

Rodoties jebkuram no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet injekciju un sazinieties ar savu ārstu. Smagu simptomu gadījumā, piemēram, ja ir apgrūtināta elpošana un ģībonis (vai tas tūlīt iestāsies), nepieciešama neatliekamā ārstēšana.

Pacienti, kuriem veidojas VIII faktora inhibitori

Inhibitoru (antiviēlu) veidošanās ir zināma komplikācija, kas var rasties ārstēšanas laikā ar visām VIII faktora zālēm. Šie inhibitori, it īpaši lielās koncentrācijās, aptur pareizu ārstēšanas darbību, un Jūs vai Jūsu bērns tiks rūpīgi uzraudzīts, lai noteiktu šo inhibitoru veidošanos. Ja Jūsu vai Jūsu bērna asiņošana netiek kontrolēta ar ADVATE, nekavējoties paziņojiet ārstam.

Bērni un pusaudži

Minētie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem (no 0 līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un ADVATE

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

ADVATE neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

ADVATE satur nātriju

Šīs zāles satur 10 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,5% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Nepareiza ADVATE lietošana

Ir jāizvairās no nepareizas lietošanas (injekcijas artērijā vai ārpus vēnas), jo var rasties īslaicīga reakcija injekcijas vietā, piemēram, zilums vai piesārtums.

3. KĀ LIETOT ADVATE

Ārstēšanu ar ADVATE uzsāks ārsts, kuram ir pieredze A hemofilijas pacientu aprūpē.

Atkarībā no Jūsu stāvokļa un ķermeņa masas, ārsts izrēķinās Jums nepieciešamo ADVATE devu (starptautiskajās vienībās vai SV), kā arī, vai to lieto asiņošanas novēršanai vai ārstēšanai. Ievadīšanas biežums būs atkarīgs no tā, cik efektīvi ADVATE iedarbosies. Parasti aizstājterapija ar ADVATE ir terapija mūža garumā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Asiņošanas novēršana

Ieteicamā deva būs no 20 līdz 40 SV alfa oktokoga uz kilogramu ķermeņa masas, ievadot to katras 2-3 dienas. Tomēr dažos gadījumos, īpaši gados jaunākiem pacientiem, var būt nepieciešamas biežākas injekcijas vai lielākas devas.

Asiņošanas ārstēšana

Alfa oktokoga devu aprēķina atkarībā no Jūsu ķermeņa masas un vēlamā VIII faktora līmeņa. VIII faktora mērķa līmeņi būs atkarīgi no asiņošanas vietas un intensitātes.

$$\text{Deva (SV)} = \text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{vēlamā VIII faktora paaugstināšanās (\% no normas)} \times 0,5$$

Ja Jums šķiet, ka ADVATE iedarbība ir nepietiekama, konsultējieties ar ārstu.

Ārsts veiks nepieciešamās laboratoriskās pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums ir pietiekams VIII asins koagulācijas faktora līmenis. Tas ir īpaši svarīgi tad, ja Jums tiek veikta liela ķirurģiska operācija.

Lietošana pusaudžiem un bērniem (no 0 līdz 18 gadu vecumam)

Asiņošanas ārstēšanai bērniem lietojamā deva neatšķiras no pieaugušo pacientu devas. Asiņošanas profilaksei pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem, ieteicams lietot 20 līdz 50 SV VIII faktora uz kg ķermeņa masas 3 līdz 4 reizes nedēļā. ADVATE lietošana bērniem (intravenozi) neatšķiras no lietošanas pieaugušajiem. Lai būtu iespējami veikt biežas VIII faktora zāļu infūzijas, var būt nepieciešama centrālā venozās pieejas ierīce (*central venous access device* – CVAD).

Sakarā ar to, ka ADVATE injekcijas tilpums ir samazināts, atšķaidot to ar 2 ml sterila ūdens injekcijām, paaugstinātas jutības reakcijas gadījumā atliek mazāk laika reaģēt, pārtraucot injekciju. Tādēļ jāievēro piesardzība veicot ADVATE injekciju atšķaidītu ar 2 ml ūdens injekcijām, īpaši, ja pacients ir bērns.

Kā ievada ADVATE

Parasti ārsts vai medmāsa ADVATE injicē vēnā (intravenozi). Jūs vai kāds cits to arī drīkst darīt, bet tikai pēc atbilstošas apmācības kursa. Sīkāku informāciju par to, kā zāles ievadīt pašam, skatīt šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis ADVATE vairāk nekā noteikts

Vienmēr lietojiet ADVATE tikai tā, kā norādījis ārsts. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu. Ja esat ievadījis vairāk ADVATE, nekā ieteicams, lūdzu, pēc iespējas ātrāk vērsieties pie sava ārsta.

Ja esat aizmirsis lietot ADVATE

Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ievadiet nākamo paredzēto devu un turpiniet zāļu lietošanu, kā Jums ieteicis ārsts.

Ja Jūs pārtraucat lietot ADVATE

Pirms pārtraucat ADVATE lietošanu, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja sākas **stipra, pēkšņa alerģiska reakcija** (anafilaktiska), injekcija **nekavējoties jāpārtrauc**.

Ja novērojat kādu no tālāk minētajiem alerģisku reakciju simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**:

- izsitumi, nātrene, iekaisuši izsitumi, vispārēja nieze,
- lūpu un mēles pietūkums,
- apgrūtināta elpošana, elpas trūkums, spiedoša sajūta krūtīs
- vispārēja slikta pašsajūta
- reiboņi un samaņas zudums.

Smagi simptomi, ieskaitot elpas trūkumu un (gandrīz) ģīboni, prasa tūlītēju neatliekamu palīdzību.

Bērniem, kas iepriekš nav ārstēti ar VIII faktora zālēm, inhibitoru antivielas (skatīt 2. punktu) var veidoties ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem); tomēr pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu

ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 ārstēšanas dienu laikā), risks ir retāk sastopams (mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem). Ja tā notiek Jūsu vai Jūsu bērna gadījumā, zāles var pārstāt darboties pareizi, un Jums vai Jūsu bērnam var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, nekavējoties paziņojiet ārstam.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 lietotāju no 10)
VIII faktora inhibitori (bērniem, kas iepriekš nav ārstēti ar VIII faktora zālēm).

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 10)
Galvassāpes un drudzis.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 100)
VIII faktora inhibitori (pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 ārstēšanas dienu laikā)), reiboņi, gripa, ģībšana, patoloģisks sirds ritms, sarkanas niezošas pūtītes uz ādas, spiediena sajūta krūtīs, asinsizplūdums injekcijas vietā, reakcijas injekcijas vietā, nieze, pastiprināta svīšana, garšas sajūtas pārmaiņas, karstuma viļņi, migrēnas lēkmes, atmiņas traucējumi, drebuļi, caureja, slikta dūša, vemšana, elpas trūkums, laringīts, limfvadu iekaisums, ādas krāsas pārmaiņas, acu iekaisums, izsitumi, pārmērīga svīšana, pēdu un kāju pietūkums, eritrocītu skaita procentuāla samazināšanās, balto asins šūnu veida (monocītu) skaita palielināšanās un sāpes vēdera augšējā vai krūškurvja apakšējā daļā.

Ķirurģiskas iejaukšanās rezultātā:

katetra izraisīta infekcija, samazināts eritrocītu skaits, locekļu un locītavu pietūkums, ilgstoša asiņošana pēc drenāžas izņemšanas, pazemināts VIII faktora līmenis un pēcooperācijas hematoma.

Centrālās venozās pieejas ierīces lietošanas (CVAD) rezultātā:

ar katetru saistīta infekcija, sistēmiska infekcija un lokāls asins trombs katetra vietā.

Nezināma biežuma blakusparādības (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Iespējamās dzīvību apdraudošas reakcijas (anafilakse) un citas alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), vispārēji traucējumi (nogurums, enerģijas trūkums).

Papildus blakusparādības bērniem

Izņemot inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pediatriem pacientiem un ar katetra ievadīšanu saistītas komplikācijas, klīniskajos pētījumos netika konstatētas ar vecumu saistītas blakusparādību atšķirības.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. KĀ UZGLABĀT ADVATE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc „Der. līdz.”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.

Uzglabāšanas termiņa laikā blisteri ar zālēm var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika periodu, kas nepārsniedz 6 mēnešus. Šajā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas 6 mēnešu perioda beigās vai ar uz blistera uzdrukāto derīguma termiņa datumu atkarībā no tā, kurš termiņš beidzas ātrāk.

Lūdzu, atzīmējiet 6 mēnešu perioda uzglabāšanas laiku istabas temperatūrā uz zāļu kastītes. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

Uzglabāt blisteri ar zālēm ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlieto šķīdumu iznīciniet atbilstoši vietējām prasībām.

Izlietot zāles nekavējoties pēc pilnīgas pulvera izšķīšanas.

Pēc pagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. IEPAKOJUMA SATURS UN CITA INFORMĀCIJA

Ko ADVATE satur

- Aktīvā viela ir alfa oktokogs (*Octocog alfa*) (cilvēka VIII asinsreces faktors, kas iegūts, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju). Katrs pulvera flakons nomināli satur 250, 500, 1000 vai 1500 SV alfa oktokoga.
- Pārējās sastāvdaļas ir mannīts, nātrijs hlorīds, histidīns, trehaloze, kalcija hlorīds, trometamols, polisorbāts 80, glutations (reducēts).

Šķīdinātājs: 2 ml sterilizēts ūdens injekcijām

ADVATE ārējais izskats un iepakojums

ADVATE ir balts vai gandrīz balts un irdens pulveris.

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un nesatur daļiņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vīne
Tel: +800 66838470
e-pasts: medinfoEMEA@takeda.com

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς AE
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

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

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

Κύπρος
Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par sagatavošanu un ievadišanu

ADVATE ar citām zālēm vai šķīdinātājiem sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

Īpaši ieteicams ikreiz, injicējot ADVATE pacientam, pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru.

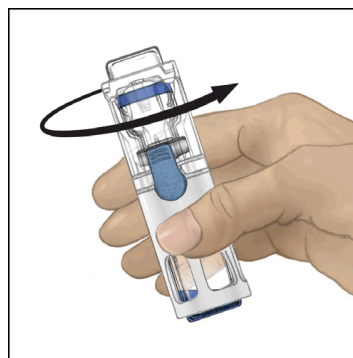
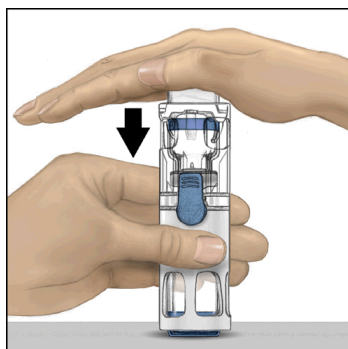
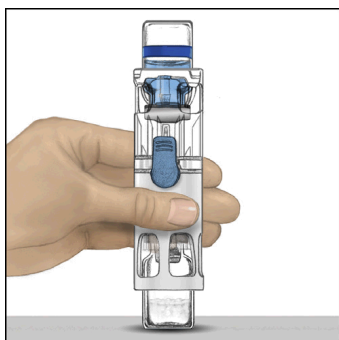
Norādījumi par sagatavošanu

- Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un iepakojuma.
 - Nelietot, ja blistera pārklājums nav pilnībā noslēgts.
 - Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.
1. Ja zāles tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteru (satur pulvera un šķīdinātāja flakonus, kas ir iepriekš samontēti ar sistēmu) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
 2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
 3. Atveriet ADVATE iepakojumu, noplēšot pārklājumu. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
 4. Novietojiet ADVATE uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu uz augšu (1. zīmējums). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas nav norādīts tālākās darbībās.
 5. Ar vienu roku turot ADVATE BAXJECT III sistēmā, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz sistēma ir pilnībā saķlauta un šķīdinātājs ieplūst ADVATE flakonā (2. zīmējums). Nekustiniet sistēmu, kamēr pārvade nav pabeigta.
 6. Pārliedziniet, ka šķīdinātāja pārvade ir pabeigta. Viegli pavirpiniet, līdz viss pulveris ir izšķīdis. Visam ADVATE pulverim noteikti ir jābūt pilnībā izšķīdušam, citādi ne viss sagatavotais šķīdums izies cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtē). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.

1. zīmējums

2. zīmējums

3. zīmējums



Norādījumi par ievadišanu

Ievadišanas laikā jāievēro aseptikas tehnika. Ievadišanai nepieciešama šļirce ar luera savienojumu.

Svarīga piezīme:

- Nemēģiniet veikt injekciju, ja ārsts vai medicīnas māsa nav Jūs īpaši apmācījuši.
 - Pirms ievadišanas pārbaudiet, vai pagatavotajā šķīdumā nav cietu daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu (šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas).
 - Nelietojiet ADVATE, ja šķīdums nav pilnīgi dzidrs vai pulveris nav pilnībā izšķīdis.
1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT III sistēmas. **Nedrīkst ievilkt šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT III sistēmai.
 2. Apgrieziet sistēmu otrādi (flakonom ar izšķīdināto šķīdumu jāatrodas virspusē). Ievelciet šļircē sagatavoto šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli.
 3. Atvienojiet šļirci.
 4. Pievienojiet šļircei tauriņadatu un injicējiet izšķīdināto šķīdumu intravenozi. Šķīdums jāievada lēnām, ātrumu izvēloties atkarībā no pacienta komforta līmeņa, tomēr nepārsniedzot 10 ml minūtē. (Skatīt apakšpunktā 4. "Iespējamās blakusparādības".)
 5. Neizlietoto šķīdumu iznīciniet atbilstoši vietējām prasībām.

Tālākā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Terapija pēc nepieciešamības

Gadījumā, ja asiņošana turpinās, VIII faktora aktivitāte nedrīkst pazemināties zem norādītā līmeņa (% no normas) attiecīgajā periodā. Tālāk sniegtās tabulas dati izmantojami, lai izvēlētos devas asiņošanas gadījumos vai pēc operācijām.

Ievadāmā deva un ievadišanas biežums jāpielāgo klīniskajai atbildes reakcijai katrā individuālā gadījumā. Noteiktos apstākļos (piemēram, ja ir izveidojies zems inhibitoru titrs) var būt nepieciešamas lielākas devas nekā pēc formulas aprēķinātās.

Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadišanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
---	--	---

Asiņošanas smaguma pakāpe/ Ķirurģiskās manipulācijas veids	VIII faktora nepieciešamais līmenis (% jeb SV/dl)	Devu ievadišanas biežums (stundas)/ārstēšanas ilgums (dienas)
Asiņošana		
Agrīna hemartroze, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz asiņošanas epizode, par ko liecina sāpes, izzūd vai tiek sasniegta sadzīšana.
Smagāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 12 līdz 24 stundām (8 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 3 - 4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes un darbības traucējumi.
Dzīvību apdraudoša asiņošana.	60 – 100	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 12 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz stāvoklis ir nostabilizējies.
Ķirurģiska manipulācija		
<i>Maza apjoma</i> Tostarp zoba izraušana.	30 – 60	Ik pēc 24 stundām (12 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem) vismaz 1 dienu, līdz sasniegta brūces dzīšana.
<i>Liela apjoma</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtojiet injekcijas ik pēc 8 līdz 24 stundām (6 līdz 24 stundām pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 gadiem), līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, tad turpiniet ārstēšanu vēl vismaz 7 dienas, lai saglabātu 30% - 60% VIII faktora aktivitātes (SV/dl).