

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ġeneralment kull kunjett fih 250 IU ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa. ADVATE fih madwar 50 IU kull ml ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa wara r-rikostituzzjoni.

Il-qawwa (Unitajiet Internazzjonali) hi stabbilita permezz ta' assaġġ kromogeniku tal-Farmakopoeia Ewropea. L-attività speċifika ta' ADVATE hi madwar 4 520-11 300 IU/mg proteina. Octocog alfa (il-fattur VIII ta' koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA)) huwa proteina ppurifikata li għandha 2332 aċidu aminiku. Huwa magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli tal-Ovarji ta' Hamsters Ċiniżi (CHO). Hu ippreparat mingħajr iż-żieda ta' proteina (eksogina) derivata mill-bniedem jew mill-annimali fil-proċess ta' tniissil ta' razez ċellulari, purifikazzjoni, u formulazzjoni finali.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Dan il-prodott mediċinali fih 0.45 mmol sodium (10 mg) kull kunjett.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab: Trab abjad għal offwajt li jitfarra.

Solvent: Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi ta' emorraġiji f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII). ADVATE huwa indikat f'kull grupp ta' età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'ADVATE għandha tinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-emofilja u b'appoġġ ta' risuxitazzjoni immedjatament disponibbli f'każ ta' anafilassi.

Pożoloġija

Id-doża u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni jiddependu fuq il-qawwa tan-nuqqas ta' fattur VIII, fuq il-lokazzjoni u l-firxa tal-fsada u fuq il-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

In-numru ta' unitajiet ta' fattur VIII huwa espress f'Unitajiet Internazzjonali (IU), li huma konnessi mal-istandard tal-WHO għal prodotti ta' fattur VIII. L-attività ta' fattur VIII fil-plażma hija espressa jew bħala perċentwali (imqabbel mal-plażma uman normali) jew f'IU (imqabbel mal-Istandard Internazzjonali għall-fattur VIII fil-plażma).

Unità Internazzjonali (IU) waħda tal-attività ta' fattur VIII hija ekwivalenti għal dik il-kwantità ta' fattur VIII f'1 ml ta' plazma uman normali.

Trattament mitlub

Il-kalkolu tad-doża mehtieġa ta' fattur VIII hija bbażata fuq is-sejba empirika li IU wahda ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem ittella' l-attività tal-fattur VIII fil-plażma b'2 IU/dl. Id-doża mehtieġa hija stabbilita permezz tal-formola li ġejja:

$$\text{Unitajiet Mehtieġa (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{żieda mixtieqa ta' fattur VIII (\%)} \times 0.5.$$

Jekk isehhu l-kazijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandhiex taqa' taħt il-livell tal-attività fil-plażma indikat (f' % tan-normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti. It-tabella 1 li ġejja tista' tintuża bhala gwida għad-doża f'kazijiet ta' emorraġija u kirurġija:

Tabella 1 Gwida għal dożaġġ u episodji ta' emorraġija u kirurġija		
Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurġika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-doži (sighat)/dewmien tat-terapija (ġranet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-ħalq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) għal mill-anqas ġurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruħu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) għal 3 – 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabilità akuta jirrisolvu ruħhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-ħajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) sakemm it-theddida ttrissolvi ruħha.
Kirurġija		
<i>Minuri</i> Inkluz il-qluġ ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin), għal mill-anqas ġurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem ohra biex iżżomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).

Id-doża u l-frekwenza tal-amministrazzjoni għandhom ikunu adattati għar-reazzjoni klinika fil-każ individwali. F'ċerti ċirkostanzi (eż. Il-preżenza ta' impediment tat-tajter baxx) jistgħu jkunu neċessarji dozi akbar minn daww ikkalkolati meta tintuża l-formola.

Matul il-kors tal-kura, hija rakkomandata determinazzjoni xierqa tal-livelli tal-fattur VIII fil-plażma biex tiggwida d-doża li għandha tkun amministrata u l-frekwenza tal-injezzjonijiet ripetuti. F'każ ta' interventi kirurġiċi maġġuri b'mod partikolari, is-sorveljanza preċiża tat-terapija ta' sostituzzjoni permezz ta' analiżi fuq l-attività tal-fattur VIII fil-plażma hija indispensabbli. Pazjenti individwali jista' jkollhom reazzjoni differenti għall-fattur VIII, jilhqgħu livelli differenti ta' irkupru *in vivo* u juru *half lives* differenti.

Profilassi

Għal profilassi fit-tul kontra l-emorragija f'pazjenti b'emofilja A severa, id-doži li ġeneralment jingħataw huma 20 sa 40 IU ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem f'intervalli ta' 2 jew 3 ijiem.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal trattament fuq talba, id-dożaġġ f'pazjenti pedjatriċi (0 sa 18-il sena) mhuwiex differenti minn dak ta' pazjenti adulti. F'pazjenti li għandhom inqas minn 6 snin, huma rrakkomandati d-doži ta' 20 sa 50 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem, 3 sa 4 drabi fil-ġimgħa għal terapija profilattika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

ADVATE għandu jkun mogħti ġol-vina. F'każ li għandu jingħata minn persuna li mhix professjonista tal-kura tas-saħħa, hu meħtieġ li tingħata taħriġ.

Ir-rata tal-amministrazzjoni għandha tkun stabbilita, biex tiġi żgurata l-kumdità tal-pazjent sa massimu ta' 10 ml/min.

Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur, hielsa minn frak barrani u għandha pH ta' 6.7 sa 7.3.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini tal-ġurdien jew tal-hamster.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati b'ADVATE. Il-prodott fih traċċi ta' proteini tal-ġurdien u tal-hamster. Jekk isehhu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex iwaqqfu immedjatament l-użu tal-prodott u jikkuntattjaw lit-tobba tagħhom. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu ħorriqija, urtikarja ġeneralizzata, għafis tas-sider, tħarhir, pressjoni baxxa u anafilassi.

F'każ ta' xokk, għandha tiġi implimentata l-kura medika standard għal xokk.

Inibituri

Il-formazzjoni ta' antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri) lil fattur VIII hija kumplikazzjoni magħrufa fil-ġestjoni ta' individwi b'emofilja A. Dawn l-inibituri huma normalment immunoglobulini IgG diretti lejn l-attività prokoagulanti tal-fattur VIII, li jiġu kwantifikati f'Unitajiet Bethesda (BU) għal kull ml ta' plazma billi tintuża l-analiżi modifikata (modified assay). Ir-riskju tal-iżvilupp ta' inibituri huwa kkorrelat mas-severità tal-marda, kif ukoll mal-esponiment għall-fattur VIII, fejn dan

ir-riskju huwa l-ogħla fi żmien l-ewwel 20 jum tal-esponiment. F'każijiet rari, inibituri jistghu jiżviluppaw wara l-ewwel 100 jum tal-esponiment.

Każijiet ta' inibituri rikorrenti (titru baxx) ġew osservati wara li pazjenti nbidlitilhom it-terapija minn prodott li fih fattur VIII għal iehor wara li ġew ikkurati qabel b'aktar minn 100 jum ta' esponiment u kellhom storja preċedenti ta' żvilupp ta' inibituri. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kwalunkwe bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti milli minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali, il-pazjenti kollha kkurati bi prodotti li fihom fattur tal-koagulazzjoni VIII għandhom ikunu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju. Jekk il-livelli tal-plażma mistennija tal-attività tal-fattur VIII ma jintlahqux, jew jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata b'doża xierqa, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur tal-fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, terapija tal-fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għandhom jiġu kkunsidrati opzjonijiet terapewtiċi oħrajn. Il-ġestjoni ta' pazjenti bħal dawn għandha titmexxa minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' emofilja u b'inibituri tal-fattur VIII.

Kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter fil-kura

Jekk it-tagħmir għal aċċess venaċċentrali (CVAD) hu meħtieġ, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD li jinkludu infezzjonijiet lokali, batteremija u trombożi fis-sit tal-kateter, għandhom jiġu kkunsidrati.

Konsiderazzjonijiet marbuta mas-sustanza mhux attiva

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg sodium f'kull kunjett ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Huwa rrakkomandat hafna li kull darba li ADVATE jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinżamm rabta bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika:

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' ADVATE jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Ma sarux studji fuq ir-riproduzzjoni tal-annimali b'fattur VIII. Minhabba każijiet rari ta' emofilja A fin-nisa, esperjenza li tirrigwarda l-użu ta' fattur VIII waqt it-tqala u t-treddigh mhix disponibbli. Għaldaqstant, il-fattur VIII m'għandux jintuża waqt it-tqala u t-treddigh għajr biss meta ikun hemm bżonn ċar għalih.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ADVATE ma jaffettwax il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Studji kliniċi b'ADVATE inkludew 418-il individwu b'għallinqas espożizzjoni waħda għal ADVATE li b'kollox irrapportaw 93 reazzjoni avversa għall-mediċina (ADRs). L-ADRs li sehhew

fl-akbar frekwenza kienu l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti għal fattur VIII (impedituri), ugiġh ta' ras u deni.

Sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu anġjoedema, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard, hmura fil-wiċċ, ħakk ġeneralizzat, ugiġh ta' ras, horriqija, pressjoni baxxa, letargija, dardir, irrikwitezza, takikardija, għafis fuq is-sider, taghrix, rimettar, tharhir) ġew osservati b'mod rari u fi xi każijiet jistgħu jgħallu għal anafilassi severa (inkluz xokk).

L-iżvilupp ta' antikorpi għall-proteina tal-ġrieden u/jew tal-ħamster b'reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatata jista' jiġi osservat.

L-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) jista' jsehh f'pazjenti b'emofilja A kkurati b'fattur VIII, li jinkludi b'ADVATE. Jekk isehhu tali inibituri, il-kundizzjoni sejra timmanifesta ruħha bħala rispons kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rrakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru ta' emofilja speċjalizzat.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 2 li ġejja tipprovi l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina fi provi kliniċi u minn rappurtagġ spontanju. It-tabella hija skont il-klassifikazzjoni tal-organi tas-sistema MedDRA (SOC u Livell ta' Terminu Ppreferut).

Il-kategoriji ta' frekwenza huma mfissra skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal medicina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza	Mhux komuni
	Laringite	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Inibizzjoni ta' FVIII	Mhux komuni (PTPs) ^d Komuni ħafna (PUPs) ^d
	Limfangite	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni anafilattika	Mhux magħrufa
	Sensittività eċċessiva ^c	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugiġh ta' ras	Komuni
	Sturdament	Mhux komuni
	Indeboliment tal-memorja	Mhux komuni
	Sinkope	Mhux komuni
	Roghda	Mhux komuni
	Emigranja	Mhux komuni
	Toghma ħażina	Mhux komuni
	Infjammazzjoni tal-ġhajnejn	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjonijiet	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Ematoma	Mhux komuni
	Fawra tal-menopawsa	Mhux komuni
	Sfurija	Mhux komuni
Disturi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispnea	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Mhux komuni
	Ugiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome	Mhux komuni
	Nawsja	Mhux komuni
	Rimettar	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ħakk	Mhux komuni
	Raxx	Mhux komuni
	Taghriq żejjed	Mhux komuni

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal medicina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organu Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Urtikarja	Mhux komuni
	Deni	Komuni
	Edima periferali	Mhux komuni
	Ugħigh fis-sider	Mhux komuni
	Skumdità fis-sider	Mhux komuni
	Tertir	Mhux komuni
	Sensazzjoni ta' anormalità	Mhux komuni
	Ematoma fis-sit tat-titqib tal-vażi	Mhux komuni
	Gheja kbira	Mhux magħrufa
	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Mhux magħrufa
	Telqa	Mhux magħrufa
Investigazzjonijiet	Għadd miżjud ta' Monoċiti	Mhux komuni
	Tnaqqis fil-livell ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni ^b	Mhux komuni
	Ematokrit imnaqqas	Mhux komuni
	Test tal-laboratorju abnormali	Mhux komuni
Korrimment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Kumplikazzjonijiet wara l-proċedura	Mhux komuni
	Emorragija wara l-proċedura	Mhux komuni
	Reazzjoni fil-post tal-proċedura	Mhux komuni

- a) Ikkalkulati msejjes fuq in-numru totali ta' pazjenti li rċievu ADVATE (418).
- b) It-tnaqqis mhux mistenni fil-livelli ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni sehh f'pazjent wiehed waqt infużjoni kontinwa ta' ADVATE wara l-kirurgija (ġranet ta' wara l-operazzjoni 10-14). L-emostazi nżammet f'kull waqt matul dan il-perijodu u kemm il-livelli ta' fattur VIII fil-plażma kif ukoll ir-rati ta' eliminazzjoni ġew lura għal-livelli normali sal-15-il jum ta' wara l-operazzjoni. L-analiżi fuq l-impeditur tal-fattur VIII li saru wara li tlestiet l-infużjoni kontinwa u meta ntemm l-istudju tat riżultat negattiv.
- c) ADR spjegati fis-sezzjoni ta' hawn taht.
- d) Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodotti kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel, PUPs = pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

ADRs speċifiċi għal residwi mill-proċess tal-manifattura

Mill-229 pazjent ikkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-proteina taċ-ċellula tal-ovarju tal-hamster Ċiniż (CHO), 3 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti fit-tajters, 4 urew qċaċet sostenuti jew ponot għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn, iżda l-ebda sintomu kliniku. Mill-229 pazjent kkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-IgG tal-grieden, 10 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti, 2 urew quċċata sostnuta jew ponta għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn. Erbgħa minn dawn il-pazjenti rrapportaw episodji iżolati ta' urtikarja, ħakk, raxx, u livelli daqsxejn għoljin ta' eosinofil fost espożizzjonijiet ripetuti għall-prodott studjat.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet tat-tip allergiku jinkludu anafilassi u dehru permezz ta' sturdament, parestesiji, raxx, fwawar, nefha fil-wiċċ, urtikarja, u ħakk.

Popolazzjoni pedjatrika

Minbarra l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu kkurati qabel (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, l-ebda differenzi speċifiċi għall-età ma ġew osservati fl-ADRs fl-istudji kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman ma ġie rrapportat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiemorraġiċi: fattur VIII tal-koagulazzjoni tad-demem. Kodiċi ATC: B02BD02.

Il-fattur VIII/kumpless tal-Fattur von Willebrand jikkonsisti f'żewġ molekuli (fattur VIII u l-fattur von Willebrand) b'funzjonijiet fiżjoloġiċi differenti. ADVATE fih il-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti (octocog alfa), glikoproteina li hi bijoloġikament ekwivalenti għal glikoproteina ta' fattur VIII li tinsab fil-plażma tal-bniedem.

Octocog alfa hija glikoproteina li tikkonsisti f'2,332 aċidu amminiku b'piż molekulari ta' madwar 280 kD. Meta jingħata b'infużjoni għo pazjent b'emofilja, octocog alfa jorbot mal-fattur endoġenu von Willebrand fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent. Il-fattur VIII attivahdem bħala Ko-fattur għall-Fattur IX attivah, jaċċellera l-bdil ta' Fattur X għal Fattur X attivah. Il-Fattur X attivah jaqleb il-protrombina fi trombina. It-trombina mbagħad tibdel il-fibrinoġen f'fibrin u jista' jinholoq embolu. L-emofilja A hija marda ereditarja fil-koagulazzjoni tad-demem marbuta mas-sess li hija kkawżata minn livelli mnaqqsin fl-attività tal-fattur VIII u tirriżulta f'emorraġija abbondanti għal għol-gogi, il-muskoli jew organi interni, jew b'mod naturali jew bħala riżultat ta' trawma aċċidentali jew kirurġika. Il-livelli tal-fattur VIII fil-plażma jiżdiedu bit-terapija ta' sostituzzjoni, u b'hekk jippermettu korrezzjoni temporanja għan-nuqqas tal-fattur u l-korrezzjoni tat-tendenza għal fsada.

Ingabret dejta dwar l-Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'impedituri. Fis-sottostudju ta' studju 060103 dwar PUPs, kura ITI fi 11-il PUP kienu dokumentati. Saret evalwazzjoni retrospettiva taċ-chart għal 30 individwu pedjatriku fuq ITI (fi studju 060703). Reġistru prospettiv mingħajr intervent (PASS-INT-004) iddokumenta ITI f'44 individwu adult pedjatriku li 36 minnhom lestew it-terapija ta' ITI. Id-dejta turi li tista' tinkiseb it-tolleranza immuni.

Fi studju 060201, żewġ skemi ta' kura bi profilassi fit-tul tqabblu fi 53 PTPs: skeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika individwalizzata (fil-medda ta' 20 sa 80 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem f'intervalli ta' 72 ± 6 sigħat, $n=23$) bi skeda ta' dożaġġ profilattika standard (20 sa 40 IU/kg kull 48 ± 6 sigħat, $n=30$). L-iskeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika (skont formula speċifika) ġiet immirata sabiex iżzomm livelli minimi tal-fattur VIII $\geq 1\%$ fl-intervall ta' bejn doża u ohra ta' 72 siegħa. Id-dejta minn dan l-istudju turi li ż-żewġ skedi ta' dożaġġ profilattiċi huma komparabbli fir-rigward tat-tnaqqis tar-rata ta' fsada.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'ADVATE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) f'“Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) li żviluppaw impedituri għal fattur VIII” u “kura u profilassi ta' fsada f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali)”. (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-istudji farmakokinetiċi kollha b'ADVATE saru f'pazjenti li kienu trattati qabel għal emofilja A severa jew moderatament severa (linja bażi ta' riferiment ta' fattur VIII $\leq 2\%$). L-analiżi tal-kampjuni tal-plażma tmexxew f'laboratorju ċentrali permezz ta' analiżi tat-tagħqid tad-demem f'fażi waħda.

Total ta' 195 individwu b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi < 1%) ipprovdew parametri PK li ġew inkluzi fis-sett ta' analiżi PK Skont il-Protokoll. Kategoriji ta' dawn l-analiżi għal tfal żgħar hafna (1 xahar sa < sentejn), tfal (sentejn sa < 5 snin), tfal ikbar fl-età (5 snin sa < 12-il sena), adolexxenti (12-il sena sa < 18-il sena), u adulti (minn 18-il sena 'l fuq) intużaw biex jinghata sommarju tal-parametri PK, fejn l-età ġiet definita bħala l-età fil-hin ta' infużjoni PK.

Tabella 3 Sommarju tal-Parametri Farmakokinetiċi ta' ADVATE skont il-Grupp ta' Età b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi < 1%)					
Parametru (± devjazzjoni standard medja)	Tfal żgħar hafna (n=5)	Tfal (n=30)	Tfal ikbar fl-età (n=18)	Adolexxenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totali (IU*h/dl)	1362.1 ± 311.8	1180.0 ± 432.7	1506.6 ± 530.0	1317.1 ± 438.6	1538.5 ± 519.1
Irkupru Inkrimentali Aġġustat f'C _{max} (IU/dl għal kull IU/kg) ^a	2.2 ± 0.6	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.6
Half-life (h)	9.0 ± 1.5	9.6 ± 1.7	11.8 ± 3.8	12.1 ± 3.2	12.9 ± 4.3
Konċentrazzjoni Massima fil-Plasma Wara l-Infużjoni (IU/dl)	110.5 ± 30.2	90.8 ± 19.1	100.5 ± 25.6	107.6 ± 27.6	111.3 ± 27.1
Hin Medju ta' Residenza (h)	11.0 ± 2.8	12.0 ± 2.7	15.1 ± 4.7	15.0 ± 5.0	16.2 ± 6.1
Volum ta' Distribuzzjoni fi Stat Fiss (dl/kg)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2
Eliminazzjoni (ml/kg*h)	3.9 ± 0.9	4.8 ± 1.5	3.8 ± 1.5	4.1 ± 1.0	3.6 ± 1.2

^{a)} Ikkalkulat bħala (C_{max} - Fattur VIII tal-linja bażi) diviż bid-doża f'IU/kg, fejn C_{max} huwa l-kejl tal-Fattur VIII wara l-infużjoni massimali.

Is-sigurtà u l-effikaċja emostatika ta' ADVATE fil-popolazzjoni pedjatrika huma simili għal dawk ta' pazjenti adulti. L-irkupru aġġustat u l-half-life terminali (t_{1/2}) kienu madwar 20% aktar baxxi fi tfal żgħar (ta' inqas minn 6 snin) milli fl-adulti, li jista' jkun dovut parti għal volum akbar magħruf tal-plażma għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem f'pazjenti iżgħar.

Attwalment m'hemmx tagħrif farmakokinetiku disponibbli dwar ADVATE fuq pazjenti li ma kinux ġew ikkurati qabel.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku lokali u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab
Mannitol
Sodium chloride
Histidine
Trehalose
Calcium chloride
Trometamol

Polysorbate 80
Glutathione (ridott).

Solvent

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi mħallat ma' prodotti mediċinali jew solventi oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara rikostituzzjoni, minn aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 3 sigħat f'temperatura ta' 25 °C.

Matul il-ħżin tiegħu, il-prodott għandu jinżamm f'temperatura ambjentali (mhux aktar minn 25 °C) għal perjodu waħdieni li ma jaqbiżx is-6 xhur. L-aħħar tas-6 xhur tal-ħżin f'temperatura ambjentali għandu jiġi rreġistrat fuq il-kartuna tal-prodott. Il-prodott ma jistax jiġi ritornat għal ħżin fi friġġ mill-gdid.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

ADVATE bl-istrument BAXJECT II: Żomm il-kunjett tal-prodott fil-kartuna biex tilqa' mid-dawl.

ADVATE f'sistema BAXJECT III: Żomm il-folja ssiġillata fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kemm il-kunjett bit-trab kif ukoll il-kunjett li fih 5 ml ta' solvent huma ta' ħġieġ ta' tip I magħluqin b'tappijiet tal-lastku chlorobutyl jew bromobutyl. Il-prodott hu pprovdut f'waħda mill-konfigurazzjonijiet li ġejjin:

- ADVATE mal-istrument BAXJECT II: Kull pakkett fih kunjett tat-trab, kunjett li fih 5 ml solvent u strument għar-rikostituzzjoni (BAXJECT II).
- ADVATE f'sistema BAXJECT III: kull pakkett jikkonsisti minn sistema BAXJECT III lesta għall-użu f'folja ssiġillata (il-kunjett bit-trab u l-kunjett li fih 5 ml ta' solvent huma mmuntati minn qabel bis-sistema għar-rikostituzzjoni).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

ADVATE għandu jiġi amministrat ġol-vina wara rikostituzzjoni tal-prodott.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal kwalunkwe materja barranija magħmula minn frak u/jew telf fil-kulur.

Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u hielsa minn partikuli barranin. Tużax soluzzjonijiet li huma mċajpra jew li għandhom depożiti.

- Biex jingħata hija meħtieġa siringa *luer-lock*.
- Uża fi żmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni.
- Tpoġġix il-preparazzjoni fil-friġġ wara r-rikostituzzjoni.

- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Rikostituzzjoni bl-istrument BAXJECT II

- Għar-rikostituzzjoni uża biss l-ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet u l-istrument għar-rikostituzzjoni pprovduti fil-pakkett.
 - Tużax jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili tiegħu jew il-pakkett tiegħu jkun bil-ħsara jew juru xi sinjal ta' taħsir.
 - Teknika Asettika għandha tintuża
1. Jekk il-prodott maħzun kien fil-frigġ, hu kemm l-ADVATE (trab) u l-kunjetti tas-solvent minn ġol-frigġ u hallihom jilhq u t-temperatura tal-kamra (bejn 15 °C u 25 °C).
 2. Aħsel idejk sew billi tuża s-sapun u l-ilma fietel.
 3. Nehhi t-tappijiet mill-kunjetti tat-trab u tas-solvent.
 4. Naddaf it-tappijiet bil-ġbajjar tal-alkohol. Qieghed il-kunjetti fuq wiċċ ċatt u nadif.
 5. Iftah il-pakkett tal-istrument BAXJECT II billi tqaxxar l-għatu tal-karta minghajr ma tmiss gewwa (Fig. a). Tnehhix l-istrument mill-pakkett. M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili jew il-pakkett ikun bil-ħsara jew juru sinjali ta' taħsir.
 6. Aqleb il-pakkett u dahhal il-ponta iebsa tal-plastik ġot-tapp tas-solvent. Aqbad il-pakkett mit-tarf tiegħu u iġbed il-pakkett minn fuq BAXJECT II (Fig. b). Tnehhix it-tapp il-blu mill-istrument BAXJECT II.
 7. Għal rikostituzzjoni għandhom jintużaw biss l-ilma sterilizzat għal injezzjonijiet u t-tagħmir ta' rikostituzzjoni fil-pakkett biss. B' BAXJECT II imwahhal mal-kunjett tas-solvent, aqleb is-sistema sabiex il-kunjett tas-solvent tkun fuq l-istrument. Dahhal il-ponta bajda tal-plastik ġot-tapp ta' ADVATE trab. Il-vakwu jiġbed is-solvent ġol-kunjett b' ADVATE trab (Fig. ċ).
 8. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jkun inhall. Aċċerta ruhek li l-ADVATE trab ikun inhall kompletament, inkella mhux is-sustanza rikostitwita kollha tghaddi mill-filtru tal-istrument. Il-prodott jinħall malajr (normalment f'anqas minn minuta). Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara u hielsa minn partikuli barranin.

Fig. a

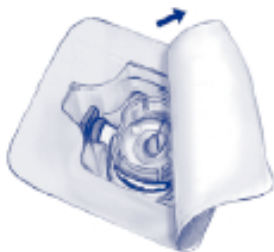


Fig. b



Fig. ċ

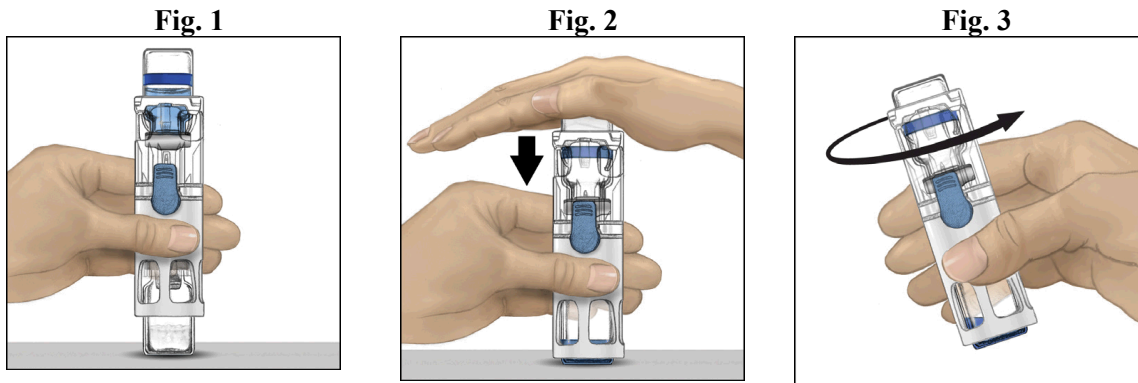


Rikostituzzjoni bis-sistema BAXJECT III

- Tużax jekk l-għatu ma jkunx kompletament issiġillat fuq il-folja.
1. Jekk il-prodott ikun għadu maħzun fi frigġ, hu l-folja ssiġillata (li fiha l-kunjetti bit-trab u s-solvent immuntati minn qabel mas-sistema għar-rikostituzzjoni) mill-frigġ u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (bejn 15°C u 25°C).
 2. Aħsel idejk bir-reqqa billi tuża sapun u ilma shun.
 3. Iftah il-pakkett ta' ADVATE billi tqaxxar l-għatu. Nehhi s-sistema BAXJECT III minn ġol-folja.
 4. Poggi l-ADVATE fuq wiċċ ċatt bil-kunjett bis-solvent fuq (Fig. 1). Il-kunjett bis-solvent fih strixxa blu. Tnehhix l-għatu blu sakemm ma tinghatax istruzzjonijiet biex tagħmel hekk f'pass aktar tard.
 5. B'id wahda żzomm l-ADVATE fis-sistema BAXJECT III, aghfas 'l isfel b'mod sod fuq il-kunjett bis-solvent bl-id l-oħra sakemm is-sistema tkun magħfusa kompletament u s-solvent

inixxi 'l isfel għal ġol-kunjett ta' ADVATE (Fig. 2). Tmejjilx is-sistema sakemm it-trasferiment ikun komplut.

6. Ivverifika li t-trasferiment tas-solvent ikun komplut. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jinhall. Aċċerta ruġek li t-trab ta' ADVATE ikun inhall kompletament, inkella mhux is-soluzzjoni rikostitwita kollha se tgħaddi minn ġol-filtru tat-tagħmir. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'inqas minn 1 minuta). Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha materjal iehor.



Amministrazzjoni Uża Teknika Asettika

Il-prodotti tal-medicina parenterali għandhom ikunu miflija għal xi frak qabel ma jingħataw, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara u bla kulur.

1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT II/BAXJECT III. **Tigbidx arja għal ġos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Igbed is-soluzzjoni rikostitwita ġos-siringa billi tigbed il-planger lura bil-mod.
3. Aqla' s-siringa.
4. Wahhal labra farfett mas-siringa. Injetta għal ġol-vina. Is-soluzzjoni għandha tkun amministrata bil-mod, b'rata kif ikun komdu l-pazjent biha imma li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. Ir-rata tal-polz għandha titkejjel qabel u waqt l-amministrazzjoni ta' ADVATE. Jekk issehh zieda sinifikanti, it-tnaqqis tar-rata tal-amministrazzjoni jew l-interruzzjoni temporanja tal-injezzjoni normalment jippermettu li s-sintomi jisparixxu minnufih (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Marzu 2004

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ġeneralment kull kunjett fih 500 IU ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa. ADVATE fih madwar 100 IU kull ml ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa wara r-rikostituzzjoni.

Il-qawwa (Unitajiet Internazzjonali) hi stabbilita permezz ta' assaġġ kromogeniku tal-Farmakopoeia Ewropea. L-attività speċifika ta' ADVATE hi madwar 4 520-11 300 IU/mg proteina. Octocog alfa (il-fattur VIII ta' koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA)) huwa proteina ppurifikata li għandha 2332 aċidu aminiku. Huwa magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli tal-Ovarji ta' Hamsters Ċiniżi (CHO). Hu ippreparat mingħajr iż-żieda ta' proteina (eksogina) derivata mill-bniedem jew mill-annimali fil-proċess ta' tniissil ta' razez ċellulari, purifikazzjoni, u formulazzjoni finali.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Dan il-prodott mediċinali fih 0.45 mmol sodium (10 mg) kull kunjett.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab: Trab abjad għal offwajt li jitfarra.

Solvent: Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi ta' emorraġiji f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII). ADVATE huwa indikat f'kull grupp ta' età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'ADVATE għandha tinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-emofilja u b'appoġġ ta' risuxitazzjoni immedjatament disponibbli f'każ ta' anafilassi.

Pożoloġija

Id-doża u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni jiddependu fuq il-qawwa tan-nuqqas ta' fattur VIII, fuq il-lokazzjoni u l-firxa tal-fsada u fuq il-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

In-numru ta' unitajiet ta' fattur VIII huwa espress f'Unitajiet Internazzjonali (IU), li huma konnessi mal-istandard tal-WHO għal prodotti ta' fattur VIII. L-attività ta' fattur VIII fil-plażma hija espressa jew bħala perċentwali (imqabbel mal-plażma uman normali) jew f'IU (imqabbel mal-Istandard Internazzjonali għall-fattur VIII fil-plażma).

Unità Internazzjonali (IU) waħda tal-attività ta' fattur VIII hija ekwivalenti għal dik il-kwantità ta' fattur VIII f'1 ml ta' plazma uman normali.

Trattament mitlub

Il-kalkolu tad-doża mehtieġa ta' fattur VIII hija bbażata fuq is-sejba empirika li IU wahda ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem ittella' l-attività tal-fattur VIII fil-plażma b'2 IU/dl. Id-doża mehtieġa hija stabbilita permezz tal-formola li ġejja:

$$\text{Unitajiet Mehtieġa (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{żieda mixtieqa ta' fattur VIII (\%)} \times 0.5.$$

Jekk isehhu l-kazijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandhiex taqa' taht il-livell tal-attività fil-plażma indikat (f'% tan-normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti. It-tabella 1 li ġejja tista' tintuża bhala gwida għad-doża f'kazijiet ta' emorraġija u kirurgija:

Tabella 1 Gwida għal dożaġġ u episodji ta' emorraġija u kirurgija		
Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurgika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-doži (sighat)/dewmien tat-terapija (ġranet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-ħalq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal mill-anqas ġurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruħu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal 3 – 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabilità akuta jirrisolvu ruħhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-ħajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm it-theddida tirisolvi ruħha.
Kirurgija		
<i>Minuri</i> Inkluz il-qluġh ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin), għal mill-anqas ġurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem oħra biex iżzomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).

Id-doża u l-frekwenza tal-amministrazzjoni għandhom ikunu adattati għar-reazzjoni klinika fil-każ individwali. F'ċerti ċirkostanzi (eż. Il-preżenza ta' impeditur tat-tajter baxx) jistgħu jkunu neċessarji dozi akbar minn daww ikkalkolati meta tintuża l-formola.

Matul il-kors tal-kura, hija rakkomandata determinazzjoni xierqa tal-livelli tal-fattur VIII fil-plażma biex tiggwida d-doża li għandha tkun amministrata u l-frekwenza tal-injezzjonijiet ripetuti. F'każ ta' interventi kirurġiċi maġġuri b'mod partikolari, is-sorveljanza preċiża tat-terapija ta' sostituzzjoni

permezz ta' analizi fuq l-attività tal-fattur VIII fil-plażma hija indispensabbli. Pazjenti individwali jista' jkollhom reazzjoni differenti għall-fattur VIII, jilhqqu livelli differenti ta' irkupru *in vivo* u juru *half lives* differenti.

Profilassi

Għal profilassi fit-tul kontra l-emorraġija f'pazjenti b'emofilja A severa, id-doži li generalment jinghataw huma 20 sa 40 IU ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem f'intervalli ta' 2 jew 3 ijiem.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal trattament fuq talba, id-dožagġ f'pazjenti pedjatriċi (0 sa 18-il sena) mhuwiex differenti minn dak ta' pazjenti adulti. F'pazjenti li għandhom inqas minn 6 snin, huma rrakkomandati d-doži ta' 20 sa 50 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem, 3 sa 4 drabi fil-ġimgħa għal terapija profilattika.

Metodu ta' kif għandu jinghata

ADVATE għandu jkun mogħti gol-vina. F'każ li għandu jinghata minn persuna li mhix professjonista tal-kura tas-saħħa, hu meħtieġ li tinghata taħriġ.

Ir-rata tal-amministrazzjoni għandha tkun stabbilita, biex tigi żgurata l-kumdità tal-pazjent sa massimu ta' 10 ml/min.

Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur, ħielsa minn frak barrani u għandha pH ta' 6.7 sa 7.3.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini tal-ġurdien jew tal-ħamster.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati b'ADVATE. Il-prodott fiħ traċċi ta' proteini tal-ġurdien u tal-ħamster. Jekk isehħu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex iwaqqfu immedjatament l-użu tal-prodott u jikkuntattjaw lit-tobba tagħhom. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu ħorriqja, urtikarja ġeneralizzata, għafis tas-sider, tħarhir, pressjoni baxxa u anafilassi.

F'każ ta' xokk, għandha tigi implimentata l-kura medika standard għal xokk.

Inibituri

Il-formazzjoni ta' antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri) lil fattur VIII hija kumplikazzjoni magħrufa fil-ġestjoni ta' individwi b'emofilja A. Dawn l-inibituri huma normalment immunoglobulini IgG diretti lejn l-attività prokoagulanti tal-fattur VIII, li jiġu kwantifikati f'Unitajiet Bethesda (BU) għal kull ml ta' plażma billi tintuża l-analizi modifikata (modified assay). Ir-riskju tal-iżvilupp ta' inibituri huwa kkorrelat mas-severità tal-marda, kif ukoll mal-esponiment għall-fattur VIII, fejn dan ir-riskju huwa l-ogħla fi żmien l-ewwel 20 jum tal-esponiment. F'każijiet rari, inibituri jistgħu jiżviluppaw wara l-ewwel 100 jum tal-esponiment.

Każijiet ta' inibituri rikorrenti (titru baxx) ġew osservati wara li pazjenti nbidlitilhom it-terapija minn prodott li fih fattur VIII għal iehor wara li ġew ikkurati qabel b'aktar minn 100 jum ta' esponiment u kellhom storja preċedenti ta' żvilupp ta' inibituri. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kwalunkwe bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti milli minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali, il-pazjenti kollha kkurati bi prodotti li fihom fattur tal-koagulazzjoni VIII għandhom ikunu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju. Jekk il-livelli tal-plażma mistennija tal-attività tal-fattur VIII ma jintlahqux, jew jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata b'doża xierqa, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur tal-fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, terapija tal-fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għandhom jiġu kkunsidrati opzjonijiet terapewtiċi oħrajn. Il-ġestjoni ta' pazjenti bħal dawn għandha titmexxa minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' emofilja u b'inibituri tal-fattur VIII.

Kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter fil-kura

Jekk it-tagħmir għal aċċess venuż ċentrali (CVAD) hu mehtieg, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD li jinkludu infezzjonijiet lokali, batteremija u trombozi fis-sit tal-kateter, għandhom jiġu kkunsidrati.

Konsiderazzjonijiet marbuta mas-sustanza mhux attiva

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg sodium f'kull kunjett ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rrakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Huwa rrakkomandat hafna li kull darba li ADVATE jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinzamm rabta bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika:

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' ADVATE jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Ma sarux studji fuq ir-riproduzzjoni tal-annimali b'fattur VIII. Minhabba każijiet rari ta' emofilja A fin-nisa, esperjenza li tirrigwarda l-użu ta' fattur VIII waqt it-tqala u t-treddigh mhix disponibbli. Għaldaqstant, il-fattur VIII m'għandux jintuża waqt it-tqala u t-treddigh għajr biss meta ikun hemm bżonn ċar għalih.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ADVATE ma jaffettwax il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Studji kliniċi b'ADVATE inkludew 418-il individwu b'għallinqas espożizzjoni waħda għal ADVATE li b'kollox irrapportaw 93 reazzjoni avversa għall-mediċina (ADRs). L-ADRs li sehhew fl-akbar frekwenza kienu l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti għal fattur VIII (impedituri), uġigh ta' ras u deni.

Sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu angjoedema, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard, ħmura fil-wieċ, ħakk ġeneralizzat, uġiġh ta' ras, ħorriqija, pressjoni baxxa, letargija, dardir, irrikwitezza, takikardija, għafis fuq is-sider, tagħrix, rimettar, tharhir) ġew osservati b'mod rari u fi xi każijiet jistgħu jgħallu jgħallu għal anafilassi severa (inkluz xokk).

L-iżvilupp ta' antikorpi għall-proteina tal-ġrieden u/jew tal-ħamster b'reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatata jista' jiġi osservat.

L-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) jista' jseħh f'pazjenti b'emofilja A kkurati b'fattur VIII, li jinkludi b'ADVATE. Jekk isehhu tali inibituri, il-kundizzjoni se jra timmanifesta ruhha bħala rispons kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rrakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru ta' emofilja speċjalizzat.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 2 li ġejja tipprovdi l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina fi provi kliniċi u minn rappurtagġ spontanju. It-tabella hija skont il-klassifikazzjoni tal-organi tas-sistema MedDRA (SOC u Livell ta' Terminu Ppreferut).

Il-kategoriji ta' frekwenza huma mfissra skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal medicina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organ Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza	Mhux komuni
	Laringite	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Inibizzjoni ta' FVIII	Mhux komuni (PTPs) ^d Komuni ħafna (PUPs) ^d
	Limfangite	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni anafilattika	Mhux magħrufa
	Sensittività eċċessiva ^c	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	Komuni
	Sturdament	Mhux komuni
	Indeboliment tal-memorja	Mhux komuni
	Sinkope	Mhux komuni
	Rogħda	Mhux komuni
	Emigranja	Mhux komuni
	Togħma ħażina	Mhux komuni
Disturbi fl-ġhajnejn	Infjammazzjoni tal-ġhajnejn	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjonijiet	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Ematoma	Mhux komuni
	Fawra tal-menopawsa	Mhux komuni
	Sfurija	Mhux komuni
Disturi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispnea	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Mhux komuni
	Uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome	Mhux komuni
	Nawsja	Mhux komuni
	Rimettar	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ħakk	Mhux komuni
	Raxx	Mhux komuni
	Tagħriq żejjed	Mhux komuni
	Urtikarja	Mhux komuni

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal mediċina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Komuni
	Edima periferali	Mhux komuni
	Ugħigh fis-sider	Mhux komuni
	Skumdità fis-sider	Mhux komuni
	Tertir	Mhux komuni
	Sensazzjoni ta' anormalità	Mhux komuni
	Ematoma fis-sit tat-titqib tal-vażi	Mhux komuni
	Gheja kbira	Mhux magħrufa
	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Mhux magħrufa
	Telqa	Mhux magħrufa
Investigazzjonijiet	Għadd miżjud ta' Monoċiti	Mhux komuni
	Tnaqqis fil-livell ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni ^b	Mhux komuni
	Ematokrit imnaqqas	Mhux komuni
	Test tal-laboratorju abnormali	Mhux komuni
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Kumplikazzjonijiet wara l-proċedura	Mhux komuni
	Emorragija wara l-proċedura	Mhux komuni
	Reazzjoni fil-post tal-proċedura	Mhux komuni

- a) Ikkalkulati msejjes fuq in-numru totali ta' pazjenti li rċew ADVATE (418).
- b) It-tnaqqis mhux mistenni fil-livelli ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni seħh f'pazjent wiehed waqt infużjoni kontinwa ta' ADVATE wara l-kirurġija (ġranet ta' wara l-operazzjoni 10-14). L-emostazi nżammet f'kull waqt matul dan il-perijodu u kemm il-livelli ta' fattur VIII fil-plażma kif ukoll ir-rati ta' eliminazzjoni ġew lura għal-livelli normali sal-15-il jum ta' wara l-operazzjoni. L-analiżi fuq l-impeditur tal-fattur VIII li saru wara li tlestiet l-infużjoni kontinwa u meta ntemm l-istudju tat riżultat negattiv.
- c) ADR spjegati fis-sezzjoni ta' hawn taht.
- d) Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodotti kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel, PUPs = pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

ADRs speċifiċi għal residwi mill-proċess tal-manifattura

Mill-229 pazjent ikkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-proteina taċ-ċellula tal-ovarju tal-hamster Ċiniż (CHO), 3 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti fit-tajters, 4 urew qċaċet sostenuti jew ponot għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn, iżda l-ebda sintomu kliniku. Mill-229 pazjent kkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-IgG tal-ġrieden, 10 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti, 2 urew quċċata sostnuta jew ponta għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn. Erbgħa minn dawn il-pazjenti rrapportaw episodji iżolati ta' urtikarja, hakk, raxx, u livelli daqsxejn għoljin ta' eosinofil fost espożizzjonijiet ripetuti għall-prodott studjat.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet tat-tip allergiku jinkludu anafilassi u dehru permezz ta' sturdament, parestesiji, raxx, fwawar, nefha fil-wiċċ, urtikarja, u hakk.

Popolazzjoni pedjatrika

Minbarra l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu kkurati qabel (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, l-ebda differenzi speċifiċi għall-età ma ġew osservati fl-ADRs fl-istudji kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' **Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman ma ġie rrapportat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiemorraġiċi: fattur VIII tal-koagulazzjoni tad-demem. Kodiċi ATC: B02BD02.

Il-fattur VIII/kumpless tal-Fattur von Willebrand jikkonsisti f'żewġ molekuli (fattur VIII u l-fattur von Willebrand) b'funzjonijiet fiżjoloġiċi differenti. ADVATE fih il-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti (octocog alfa), glikoproteina li hi bijoloġikament ekwivalenti għal glikoproteina ta' fattur VIII li tinsab fil-plażma tal-bniedem.

Octocog alfa hija glikoproteina li tikkonsisti f'2,332 aċidu amminiku b'piż molekulari ta' madwar 280 kD. Meta jingħata b'infużjoni għo pazjent b'emofilja, octocog alfa jorbot mal-fattur endoġenu von Willebrand fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent. Il-fattur VIII attivatt jahdem bħala Ko-fattur għall-Fattur IX attivatt, jaċċellera l-bdil ta' Fattur X għal Fattur X attivatt. Il-Fattur X attivatt jaqleb il-protrombina fi trombina. It-trombina mbagħad tibdel il-fibrinogen f'fibrin u jista' jinholq embolu. L-emofilja A hija marda ereditarja fil-koagulazzjoni tad-demem marbuta mas-sess li hija kkawżata minn livelli mnaqqsin fl-attività tal-fattur VIII u tirriżulta f'emorraġija abbondanti għal għol-gogi, il-muskoli jew organi interni, jew b'mod naturali jew bħala riżultat ta' trawma aċċidentali jew kirurġika. Il-livelli tal-fattur VIII fil-plażma jiżiedu bit-terapija ta' sostituzzjoni, u b'hekk jippermettu korrezzjoni temporanja għan-nuqqas tal-fattur u l-korrezzjoni tat-tendenza għal fsada.

Ingabret dejta dwar l-Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'impedituri. Fis-sottostudju ta' studju 060103 dwar PUPs, kura ITI fi 11-il PUP kienu dokumentati. Saret evalwazzjoni retrospettiva taċ-chart għal 30 individwu pedjatriku fuq ITI (fi studju 060703). Reġistru prospettiv mingħajr intervent (PASS-INT-004) iddokumenta ITI f'44 individwu adult pedjatriku li 36 minnhom lestew it-terapija ta' ITI. Id-dejta turi li tista' tinkiseb it-tolleranza immuni.

Fi studju 060201, żewġ skemi ta' kura bi profilassi fit-tul tqabblu fi 53 PTPs: skeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika individwalizzata (fil-medda ta' 20 sa 80 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem f'intervalli ta' 72 ± 6 sigħat, $n=23$) bi skeda ta' dożaġġ profilattika standard (20 sa 40 IU/kg kull 48 ± 6 sigħat, $n=30$). L-iskeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika (skont formula speċifika) ġiet immirata sabiex iżomm livelli minimi tal-fattur VIII $\geq 1\%$ fl-intervall ta' bejn doża u oħra ta' 72 siegħa. Id-dejta minn dan l-istudju turi li ż-żewġ skedi ta' dożaġġ profilattiċi huma komparabbli fir-rigward tat-tnaqqis tar-rata ta' fsada.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'ADVATE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) f'"Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) li żviluppaw impedituri għal fattur VIII" u "kura u profilassi ta' fsada f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali)". (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-istudji farmakokinetiċi kollha b'ADVATE saru f'pazjenti li kienu trattati qabel għal emofilja A severa jew moderatament severa (linja bażi ta' riferiment ta' fattur VIII $\leq 2\%$). L-analiżi tal-kampjuni tal-plażma tmexxew f'laboratorju ċentrali permezz ta' analiżi tat-tagħqid tad-demem f'fażi waħda.

Total ta' 195 individwu b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi $< 1\%$) ipprovdew parametri PK li ġew inkluzi fis-sett ta' analiżi PK Skont il-Protokoll. Kategoriji ta' dawn l-analiżi għal tfal żgħar hafna (1 xahar sa < 5 snin), tfal (sentejn sa < 5 snin), tfal ikbar fl-età (5 snin sa < 12 -il sena),

adolessenti (12-il sena sa <18-il sena), u adulti (minn 18-il sena 'l fuq) intużaw biex jinghata sommarju tal-parametri PK, fejn l-età giet definita bħala l-età fil-hin ta' infużjoni PK.

Tabella 3 Sommarju tal-Parametri Farmakokinetiċi ta' ADVATE skont il-Grupp ta' Età b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi < 1%)					
Parametru (± devjazzjoni standard medja)	Tfal żghar hafna (n=5)	Tfal (n=30)	Tfal ikbar fl-età (n=18)	Adolexxenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totali (IU*h/dl)	1362.1 ± 311.8	1180.0 ± 432.7	1506.6 ± 530.0	1317.1 ± 438.6	1538.5 ± 519.1
Irkupru Inkrimentali Aġġustat f' C _{max} (IU/dl għal kull IU/kg) ^a	2.2 ± 0.6	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.6
Half-life (h)	9.0 ± 1.5	9.6 ± 1.7	11.8 ± 3.8	12.1 ± 3.2	12.9 ± 4.3
Konċentrazzjoni Massima fil-Plasma Wara l-Infużjoni (IU/dl)	110.5 ± 30.2	90.8 ± 19.1	100.5 ± 25.6	107.6 ± 27.6	111.3 ± 27.1
Hin Medju ta' Residenza (h)	11.0 ± 2.8	12.0 ± 2.7	15.1 ± 4.7	15.0 ± 5.0	16.2 ± 6.1
Volum ta' Distribuzzjoni fi Stat Fiss (dl/kg)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2
Eliminazzjoni (ml/kg*h)	3.9 ± 0.9	4.8 ± 1.5	3.8 ± 1.5	4.1 ± 1.0	3.6 ± 1.2

^{a)} Ikkalkulat bħala (C_{max} - Fattur VIII tal-linja bażi) diviż bid-doża f' IU/kg, fejn C_{max} huwa l-kejl tal-Fattur VIII wara l-infużjoni massimali.

Is-sigurtà u l-effikaċja emostatika ta' ADVATE fil-popolazzjoni pedjatrika huma simili għal dawk ta' pazjenti adulti. L-irkupru aġġustat u l-half-life terminali (t_{1/2}) kienu madwar 20% aktar baxxi fi tfal żghar (ta' inqas minn 6 snin) milli fl-adulti, li jista' jkun dovut parti għal volum akbar magħruf tal-plażma għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem f' pazjenti iżghar.

Attwalment m'hemmx tagħrif farmakokinetiku disponibbli dwar ADVATE fuq pazjenti li ma kinux ġew ikkurati qabel.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku lokali u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Mannitol

Sodium chloride

Histidine

Trehalose

Calcium chloride

Trometamol

Polysorbate 80

Glutathione (ridott).

Solvent

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi mhallat ma' prodotti mediċinali jew solventi oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara rikostituzzjoni, minn aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 3 sigħat f'temperatura ta' 25 °C.

Matul il-ħżin tiegħu, il-prodott għandu jinzamm f'temperatura ambjentali (mhux aktar minn 25 °C) għal perjodu waħdieni li ma jaqbiżx is-6 xhur. L-aħħar tas-6 xhur tal-ħżin f'temperatura ambjentali għandu jiġi rreġistrat fuq il-kartuna tal-prodott. Il-prodott ma jistax jiġi ritornat għal ħżin fi friġġ mill-ġdid.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

ADVATE bl-istrument BAXJECT II: Żomm il-kunjett tal-prodott fil-kartuna biex tilqa' mid-dawl.

ADVATE f'sistema BAXJECT III: Żomm il-folja ssiġillata fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kemm il-kunjett bit-trab kif ukoll il-kunjett li fih 5 ml ta' solvent huma ta' ġġieg ta' tip I magħluqin b'tappijiet tal-lastku chlorobutyl jew bromobutyl. Il-prodott hu pprovdut f'wahda mill-konfigurazzjonijiet li ġejjin:

- ADVATE mal-istrument BAXJECT II: Kull pakkett fih kunjett tat-trab, kunjett li fih 5 ml solvent u strument għar-rikostituzzjoni (BAXJECT II).
- ADVATE f'sistema BAXJECT III: kull pakkett jikkonsisti minn sistema BAXJECT III lesta għall-użu f'folja ssiġillata (il-kunjett bit-trab u l-kunjett li fih 5 ml ta' solvent huma mmuntati minn qabel bis-sistema għar-rikostituzzjoni).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

ADVATE għandu jiġi amministrat ġol-vina wara rikostituzzjoni tal-prodott.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal kwalunkwe materja barranija magħmula minn frak u/jew telf fil-kulur.

Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u hielsa minn partikuli barranin. Tużax soluzzjonijiet li huma mċajpra jew li għandhom depożiti.

- Biex jingħata hija meħtieġa siringa *luer-lock*.
- Uża fi żmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni.
- Tpoġġix il-preparazzjoni fil-friġġ wara r-rikostituzzjoni.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Rikostituzzjoni bl-istrument BAXJECT II

- Ghar-rikostituzzjoni uża biss l-ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet u l-istrument għar-rikostituzzjoni pprovduti fil-pakkett.
 - Tużax jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili tiegħu jew il-pakkett tiegħu jkunu bil-ħsara jew juru xi sinjal ta' tahsir.
 - Teknika Asettika għandha tintuża
1. Jekk il-prodott maħzun kien fil-frigġ, hu kemm l-ADVATE (trab) u l-kunjetti tas-solvent minn ġol-frigġ u hallihom jilhq u t-temperatura tal-kamra (bejn 15 °C u 25 °C).
 2. Aħsel idejk sew billi tuża s-sapun u l-ilma fietel.
 3. Nehhi t-tappijiet mill-kunjetti tat-trab u tas-solvent.
 4. Naddaf it-tappijiet bil-ġbajjar tal-alkohol. Qieghed il-kunjetti fuq wiċċ ċatt u nadif.
 5. Iftaħ il-pakkett tal-istrument BAXJECT II billi tqaxxar l-ghatu tal-karta minghajr ma tmiss gewwa (Fig. a). Tnehhix l-istrument mill-pakkett. M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili jew il-pakkett ikunu bil-ħsara jew juru sinjali ta' tahsir.
 6. Aqleb il-pakkett u dahhal il-ponta iebsa tal-plastik got-tapp tas-solvent. Aqbad il-pakkett mit-tarf tiegħu u iġbed il-pakkett minn fuq BAXJECT II (Fig. b). Tnehhix it-tapp il-blu mill-istrument BAXJECT II.
 7. Għal rikostituzzjoni għandhom jintużaw biss l-ilma sterilizzat għal injezzjonijiet u t-tagħmir ta' rikostituzzjoni fil-pakkett biss. B' BAXJECT II imwahhal mal-kunjett tas-solvent, aqleb is-sistema sabiex il-kunjett tas-solvent tkun fuq l-istrument. Dahhal il-ponta bajda tal-plastik got-tapp ta' ADVATE trab. Il-vakwu jiġbed is-solvent ġol-kunjett b' ADVATE trab (Fig. ċ).
 8. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jkun inhall. Aċċerta ruhek li l-ADVATE trab ikun inhall kompletament, inkella mhux is-sustanza rikostitwita kollha tghaddi mill-filtru tal-istrument. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'anqas minn minuta). Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara u hielsa minn partikuli barranin.

Fig. a

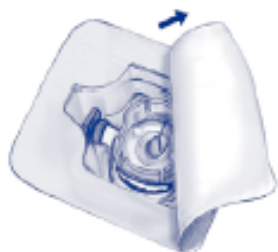


Fig. b



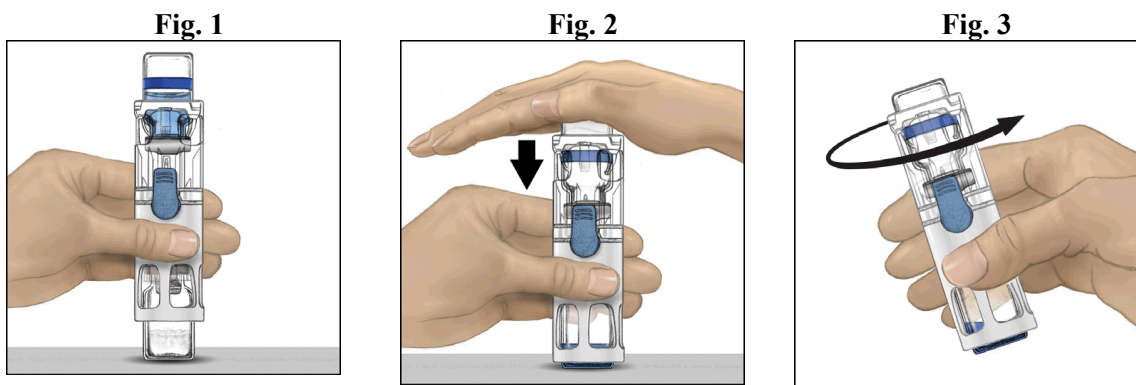
Fig. ċ



Rikostituzzjoni bis-sistema BAXJECT III

- Tużax jekk l-ghatu ma jkunx kompletament issigillat fuq il-folja.
1. Jekk il-prodott ikun għadu maħzun fi frigġ, hu l-folja ssiġillata (li fiha l-kunjetti bit-trab u s-solvent immuntati minn qabel mas-sistema għar-rikostituzzjoni) mill-frigġ u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (bejn 15°C u 25°C).
 2. Aħsel idejk bir-reqqa billi tuża sapun u ilma shun.
 3. Iftaħ il-pakkett ta' ADVATE billi tqaxxar l-ghatu. Nehhi s-sistema BAXJECT III minn ġol-folja.
 4. Poġġi l-ADVATE fuq wiċċ ċatt bil-kunjett bis-solvent fuq (Fig. 1). Il-kunjett bis-solvent fih strixxa blu. Tnehhix l-ghatu blu sakemm ma tinghatax istruzzjonijiet biex tagħmel hekk f'pass aktar tard.
 5. B'id waħda żżomm l-ADVATE fis-sistema BAXJECT III, aghfas 'l isfel b'mod sod fuq il-kunjett bis-solvent bl-id l-oħra sakemm is-sistema tkun magħfusa kompletament u s-solvent inixxi 'l isfel għal ġol-kunjett ta' ADVATE (Fig. 2). Tmejilx is-sistema sakemm it-trasferiment ikun komplut.
 6. Ivverifika li t-trasferiment tas-solvent ikun komplut. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jkun inhall. Aċċerta ruhek li t-trab ta' ADVATE ikun inhall kompletament, inkella mhux is-soluzzjoni rikostitwita kollha se tghaddi minn ġol-filtru tat-tagħmir. Il-prodott jinhall malajr

(normalment f'inqas minn 1 minuta). Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha materjal iehor.



Amministrazzjoni

Uża Teknika Asettika

Il-prodotti tal-medicina parenterali għandhom ikunu miflija għal xi frak qabel ma jingħataw, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara u bla kulur.

1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT II/BAXJECT III. **Tigbidx arja għal ġos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Iġbed is-soluzzjoni rikostitwita ġos-siringa billi tigbed il-plaġer lura bil-mod.
3. Aqla' s-siringa.
4. Wahhal labra farfett mas-siringa. Injetta għal ġol-vina. Is-soluzzjoni għandha tkun amministrata bil-mod, b'rata kif ikun komdu l-pazjent biha imma li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. Ir-rata tal-polz għandha titkejjel qabel u waqt l-amministrazzjoni ta' ADVATE. Jekk issehh zieda sinifikanti, it-tnaqqis tar-rata tal-amministrazzjoni jew l-interruzzjoni temporanja tal-injezzjoni normalment jippermettu li s-sintomi jisparixxu minnufih (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
L-Awstrija
medinfo@emea@takeda.com

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Marzu 2004
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ġeneralment kull kunjett fih 1000 IU ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa. ADVATE fih madwar 200 IU kull ml ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa wara r-rikostituzzjoni.

Il-qawwa (Unitajiet Internazzjonali) hi stabbilita permezz ta' assaġġ kromogeniku tal-Farmakopoeia Ewropea. L-attività speċifika ta' ADVATE hi madwar 4 520-11 300 IU/mg proteina. Octocog alfa (il-fattur VIII ta' koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA)) huwa proteina ppurifikata li għandha 2332 aċidu aminiku. Huwa magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli tal-Ovarji ta' Hamsters Ċiniżi (CHO). Hu ippreparat mingħajr iż-żieda ta' proteina (eksogina) derivata mill-bniedem jew mill-annimali fil-proċess ta' tniissil ta' razez ċellulari, purifikazzjoni, u formulazzjoni finali.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Dan il-prodott mediċinali fih 0.45 mmol sodium (10 mg) kull kunjett.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab: Trab abjad għal offwajt li jitfarra.

Solvent: Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi ta' emorraġiji f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII). ADVATE huwa indikat f'kull grupp ta' età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'ADVATE għandha tinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-emofilja u b'appoġġ ta' risuxitazzjoni immedjatament disponibbli f'każ ta' anafilassi.

Pożoloġija

Id-doża u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni jiddependu fuq il-qawwa tan-nuqqas ta' fattur VIII, fuq il-lokazzjoni u l-firxa tal-fsada u fuq il-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

In-numru ta' unitajiet ta' fattur VIII huwa espress f'Unitajiet Internazzjonali (IU), li huma konnessi mal-istandard tal-WHO għal prodotti ta' fattur VIII. L-attività ta' fattur VIII fil-plażma hija espressa jew bħala perċentwali (imqabbel mal-plażma uman normali) jew f'IU (imqabbel mal-Istandard Internazzjonali għall-fattur VIII fil-plażma).

Unità Internazzjonali (IU) waħda tal-attività ta' fattur VIII hija ekwivalenti għal dik il-kwantità ta' fattur VIII f'1 ml ta' plazma uman normali.

Trattament mitlub

Il-kalkolu tad-doża meħtieġa ta' fattur VIII hija bbażata fuq is-sejba empirika li IU wahda ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem ittella' l-attività tal-fattur VIII fil-plażma b'2 IU/dl. Id-doża meħtieġa hija stabbilita permezz tal-formola li ġejja:

$$\text{Unitajiet Meħtieġa (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{żieda mixtieqa ta' fattur VIII (\%)} \times 0.5.$$

Jekk isehhu l-kazijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandhiex taqa' taħt il-livell tal-attività fil-plażma indikat (f'% tan-normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti. It-tabella 1 li ġejja tista' tintuża bhala gwida għad-doża f'kazijiet ta' emorraġija u kirurgija:

Tabella 1 Gwida għal dożaġġ u episodji ta' emorraġija u kirurgija		
Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurgika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-doži (sighat)/dewmien tat-terapija (ġranet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-ħalq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) għal mill-anqas ġurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruħu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) għal 3 – 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabbiltà akuta jirrisolvu ruħhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-ħajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) sakemm it-theddida tirrisolvi ruħha.
Kirurgija		
<i>Minuri</i> Inkluz il-qluġh ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin), għal mill-anqas ġurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem oħra biex iżżomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).

Id-doża u l-frekwenza tal-amministrazzjoni għandhom ikunu adattati għar-reazzjoni klinika fil-każ individwali. F'ċerti ċirkostanzi (eż. Il-preżenza ta' impeditur tat-tajter baxx) jistgħu jkunu neċessarji dozi akbar minn daww ikkalkolati meta tintuża l-formola.

Matul il-kors tal-kura, hija rakkomandata determinazzjoni xierqa tal-livelli tal-fattur VIII fil-plażma biex tiggwida d-doża li għandha tkun amministrata u l-frekwenza tal-injezzjonijiet ripetuti. F'każ ta' interventi kirurġiċi maġġuri b'mod partikolari, is-sorveljanza preċiża tat-terapija ta' sostituzzjoni

permezz ta' analizi fuq l-attività tal-fattur VIII fil-plażma hija indispensabbli. Pazjenti individwali jista' jkollhom reazzjoni differenti għall-fattur VIII, jilhqqu livelli differenti ta' irkupru *in vivo* u juru *half lives* differenti.

Profilassi

Għal profilassi fit-tul kontra l-emorraġġja f'pazjenti b'emofilja A severa, id-dożi li ġeneralment jingħataw huma 20 sa 40 IU ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem f'intervalli ta' 2 jew 3 ijiem.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal trattament fuq talba, id-dożaġġ f'pazjenti pedjatriċi (0 sa 18-il sena) mhuwiex differenti minn dak ta' pazjenti adulti. F'pazjenti li għandhom inqas minn 6 snin, huma rrakkomandati d-dożi ta' 20 sa 50 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem, 3 sa 4 drabi fil-ġimgħa għal terapija profilattika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

ADVATE għandu jkun mogħti gol-vina. F'każ li għandu jingħata minn persuna li mhix professjonista tal-kura tas-saħħa, hu meħtieġ li tingħata taħriġ.

Ir-rata tal-amministrazzjoni għandha tkun stabbilita, biex tiġi żgurata l-kumdità tal-pazjent sa massimu ta' 10 ml/min.

Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur, ħielsa minn frak barrani u għandha pH ta' 6.7 sa 7.3.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini tal-ġurdien jew tal-ħamster.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati b'ADVATE. Il-prodott fih traċċi ta' proteini tal-ġurdien u tal-ħamster. Jekk isehħu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex iwaqqfu immedjatament l-użu tal-prodott u jikkuntattjaw lit-tobba tagħhom. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu ħorriqja, urtikarja ġeneralizzata, għafis tas-sider, tħarhir, pressjoni baxxa u anafilassi.

F'każ ta' xokk, għandha tiġi implimentata l-kura medika standard għal xokk.

Inibituri

Il-formazzjoni ta' antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri) lil fattur VIII hija kumplikazzjoni magħrufa fil-ġestjoni ta' individwi b'emofilja A. Dawn l-inibituri huma normalment immunoglobulini IgG diretti lejn l-attività prokoagulanti tal-fattur VIII, li jiġu kwantifikati f'Unitajiet Bethesda (BU) għal kull ml ta' plażma billi tintuża l-analizi modifikata (modified assay). Ir-riskju tal-iżvilupp ta' inibituri huwa kkorrelat mas-severità tal-marda, kif ukoll mal-esponiment għall-fattur VIII, fejn dan ir-riskju huwa l-ogħla fi żmien l-ewwel 20 jum tal-esponiment. F'każijiet rari, inibituri jistgħu jiżviluppaw wara l-ewwel 100 jum tal-esponiment.

Każijiet ta' inibituri rikorrenti (titru baxx) ġew osservati wara li pazjenti nbidlitilhom it-terapija minn prodott li fih fattur VIII għal iehor wara li ġew ikkurati qabel b'aktar minn 100 jum ta' esponiment u kellhom storja preċedenti ta' żvilupp ta' inibituri. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kwalunkwe bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti milli minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali, il-pazjenti kollha kkurati bi prodotti li fihom fattur tal-koagulazzjoni VIII għandhom ikunu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju. Jekk il-livelli tal-plażma mistennija tal-attività tal-fattur VIII ma jintlahqux, jew jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata b'doża xierqa, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur tal-fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, terapija tal-fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għandhom jiġu kkunsidrati opzjonijiet terapewtiċi oħrajn. Il-ġestjoni ta' pazjenti bħal dawn għandha titmexxa minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' emofilja u b'inibituri tal-fattur VIII.

Kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter fil-kura

Jekk it-tagħmir għal aċċess venuż ċentrali (CVAD) hu mehtieg, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD li jinkludu infezzjonijiet lokali, batteremija u trombożi fis-sit tal-kateter, għandhom jiġu kkunsidrati.

Konsiderazzjonijiet marbuta mas-sustanza mhux attiva

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg sodium f'kull kunjett ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rrakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Huwa rrakkomandat hafna li kull darba li ADVATE jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinzamm rabta bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika:

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' ADVATE jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Ma sarux studji fuq ir-riproduzzjoni tal-annimali b'fattur VIII. Minhabba każijiet rari ta' emofilja A fin-nisa, esperjenza li tirrigwarda l-użu ta' fattur VIII waqt it-tqala u t-treddigh mhix disponibbli. Għaldaqstant, il-fattur VIII m'għandux jintuża waqt it-tqala u t-treddigh għajr biss meta ikun hemm bżonn ċar għalih.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ADVATE ma jaffettwax il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Studji kliniċi b'ADVATE inkludew 418-il individwu b'għallinqas espożizzjoni waħda għal ADVATE li b'kollox irrapportaw 93 reazzjoni avversa għall-mediċina (ADRs). L-ADRs li sehhew fl-akbar frekwenza kienu l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti għal fattur VIII (impedituri), uġigh ta' ras u deni.

Sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu angjoedema, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard, ħmura fil-wieċ, ħakk ġeneralizzat, uġiġħ ta' ras, ħorriqija, pressjoni baxxa, letargija, dardir, irrikwitezza, takikardija, għafis fuq is-sider, tagħrix, rimettar, tharhir) ġew osservati b'mod rari u fi xi każijiet jistgħu jgħallu jgħallu għal anafilassi severa (inkluz xokk).

L-iżvilupp ta' antikorpi għall-proteina tal-ġrieden u/jew tal-ħamster b'reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatata jista' jiġi osservat.

L-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) jista' jseħħ f'pazjenti b'emofilja A kkurati b'fattur VIII, li jinkludi b'ADVATE. Jekk isehhu tali inibituri, il-kundizzjoni se jra timmanifesta ruhha bħala rispons kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rrakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru ta' emofilja speċjalizzat.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 2 li ġejja tipprovdi l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina fi provi kliniċi u minn rappurtagġ spontanju. It-tabella hija skont il-klassifikazzjoni tal-organi tas-sistema MedDRA (SOC u Livell ta' Terminu Ppreferut).

Il-kategoriji ta' frekwenza huma mfissra skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal medicina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza	Mhux komuni
	Laringite	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Inibizzjoni ta' FVIII	Mhux komuni (PTPs) ^d Komuni ħafna (PUPs) ^d
	Limfangite	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni anafilattika	Mhux magħrufa
	Sensittività eċċessiva ^c	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Komuni
	Sturdament	Mhux komuni
	Indeboliment tal-memorja	Mhux komuni
	Sinkope	Mhux komuni
	Rogħda	Mhux komuni
	Emigranja	Mhux komuni
	Togħma ħażina	Mhux komuni
Disturbi fl-ġhajnejn	Infjammazzjoni tal-ġhajnejn	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjonijiet	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Ematoma	Mhux komuni
	Fawra tal-menopawsa	Mhux komuni
	Sfurija	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispnea	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Mhux komuni
	Uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome	Mhux komuni
	Nawsja	Mhux komuni
	Rimettar	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ħakk	Mhux komuni
	Raxx	Mhux komuni
	Tagħriq żejjed	Mhux komuni
	Urtikarja	Mhux komuni

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal mediċina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organu Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Komuni
	Edima periferali	Mhux komuni
	Ugħigh fis-sider	Mhux komuni
	Skumdità fis-sider	Mhux komuni
	Tertir	Mhux komuni
	Sensazzjoni ta' anormalità	Mhux komuni
	Ematoma fis-sit tat-titqib tal-vażi	Mhux komuni
	Għeja kbira	Mhux magħrufa
	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Mhux magħrufa
	Telqa	Mhux magħrufa
Investigazzjonijiet	Għadd miżjud ta' Monoċiti	Mhux komuni
	Tnaqqis fil-livell ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni ^b	Mhux komuni
	Ematokrit imnaqqas	Mhux komuni
	Test tal-laboratorju abnormali	Mhux komuni
Korrimment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Kumplikazzjonijiet wara l-proċedura	Mhux komuni
	Emorragija wara l-proċedura	Mhux komuni
	Reazzjoni fil-post tal-proċedura	Mhux komuni

- a) Ikkalkulati msejjes fuq in-numru totali ta' pazjenti li rċievew ADVATE (418).
- b) It-tnaqqis mhux mistenni fil-livelli ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni sehh f'pazjent wiehed waqt infużjoni kontinwa ta' ADVATE wara l-kirurgija (għranet ta' wara l-operazzjoni 10-14). L-emostazi nżammet f'kull waqt matul dan il-perjodu u kemm il-livelli ta' fattur VIII fil-plażma kif ukoll ir-rati ta' eliminazzjoni ġew lura għal-livelli normali sal-15-il jum ta' wara l-operazzjoni. L-analiżi fuq l-impeditur tal-fattur VIII li saru wara li tlestiet l-infużjoni kontinwa u meta ntemm l-istudju tat riżultat negattiv.
- c) ADR spjegati fis-sezzjoni ta' hawn taht.
- d) Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodotti kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel, PUPs = pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

ADRs speċifiċi għal residwi mill-proċess tal-manifattura

Mill-229 pazjent ikkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-proteina taċ-ċellula tal-ovarju tal-hamster Ċiniż (CHO), 3 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti fit-tajters, 4 urew qċaċet sostenuti jew ponot għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn, iżda l-ebda sintomu kliniku. Mill-229 pazjent kkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-IgG tal-grieden, 10 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti, 2 urew quċċata sostnuta jew ponta għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn. Erbgħa minn dawn il-pazjenti rrapportaw episodji iżolati ta' urtikarja, ħakk, raxx, u livelli daqsxejn għoljin ta' eosinofil fost espożizzjonijiet ripetuti għall-prodott studjat.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet tat-tip allergiku jinkludu anafilassi u dehru permezz ta' sturdament, parestesiji, raxx, fwawar, nefha fil-wiċċ, urtikarja, u ħakk.

Popolazzjoni pedjatrika

Minbarra l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu kkurati qabel (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, l-ebda differenzi speċifiċi għall-età ma ġew osservati fl-ADRs fl-istudji kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman ma ġie rrapportat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiemorraġiċi: fattur VIII tal-koagulazzjoni tad-demem. Kodiċi ATC: B02BD02.

Il-fattur VIII/kumpless tal-Fattur von Willebrand jikkonsisti f'żewġ molekuli (fattur VIII u l-fattur von Willebrand) b'funzjonijiet fiżjoloġiċi differenti. ADVATE fih il-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti (octocog alfa), glikoproteina li hi bijoloġikament ekwivalenti għal glikoproteina ta' fattur VIII li tinsab fil-plażma tal-bniedem.

Octocog alfa hija glikoproteina li tikkonsisti f'2,332 aċidu amminiku b'piż molekulari ta' madwar 280 kD. Meta jingħata b'infużjoni għo pazjent b'emofilja, octocog alfa jorbot mal-fattur endoġenu von Willebrand fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent. Il-fattur VIII attivahdem bħala Ko-fattur għall-Fattur IX attivah, jaċċellera l-bdil ta' Fattur X għal Fattur X attivah. Il-Fattur X attivah jaqleb il-protrombina fi trombina. It-trombina mbagħad tibdel il-fibrinogen f'fibrin u jista' jinħoloq embolu. L-emofilja A hija marda ereditarja fil-koagulazzjoni tad-demem marbuta mas-sess li hija kkawżata minn livelli mnaqqsin fl-attività tal-fattur VIII u tirriżulta f'emorraġija abbondanti għal għol-gogi, il-muskoli jew organi interni, jew b'mod naturali jew bħala riżultat ta' trawma aċċidentali jew kirurġika. Il-livelli tal-fattur VIII fil-plażma jiżiedu bit-terapija ta' sostituzzjoni, u b'hekk jippermettu korrezzjoni temporanja għan-nuqqas tal-fattur u l-korrezzjoni tat-tendenza għal fsada.

Ingabret dejta dwar l-Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'impedituri. Fis-sottostudju ta' studju 060103 dwar PUPs, kura ITI fi 11-il PUP kienu dokumentati. Saret evalwazzjoni retrospettiva taċ-chart għal 30 individwu pedjatriku fuq ITI (fi studju 060703). Reġistru prospettiv mingħajr intervent (PASS-INT-004) iddokumenta ITI f'44 individwu adult pedjatriku li 36 minnhom lestew it-terapija ta' ITI. Id-dejta turi li tista' tinkiseb it-tolleranza immuni.

Fi studju 060201, żewġ skemi ta' kura bi profilassi fit-tul tqabblu fi 53 PTPs: skeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika individwalizzata (fil-medda ta' 20 sa 80 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem f'intervalli ta' 72 ± 6 sigħat, $n=23$) bi skeda ta' dożaġġ profilattika standard (20 sa 40 IU/kg kull 48 ± 6 sigħat, $n=30$). L-iskeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika (skont formula speċifika) ġiet immirata sabiex iżomm livelli minimi tal-fattur VIII $\geq 1\%$ fl-intervall ta' bejn doża u oħra ta' 72 siegħa. Id-dejta minn dan l-istudju turi li ż-żewġ skedi ta' dożaġġ profilattiki huma komparabbli fir-rigward tat-tnaqqis tar-rata ta' fsada.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'ADVATE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) f'"Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) li żviluppaw impedituri għal fattur VIII" u "kura u profilassi ta' fsada f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali)". (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-istudji farmakokinetiċi kollha b'ADVATE saru f'pazjenti li kienu trattati qabel għal emofilja A severa jew moderatament severa (linja bażi ta' riferiment ta' fattur VIII $\leq 2\%$). L-analiżi tal-kampjuni tal-plażma tmexxew f'laboratorju ċentrali permezz ta' analiżi tat-tagħqid tad-demem f'fażi waħda.

Total ta' 195 individwu b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi $< 1\%$) ipprovdew parametri PK li ġew inkluzi fis-sett ta' analiżi PK Skont il-Protokoll. Kategoriji ta' dawn l-analiżi għal tfal żgħar hafna (1 xahar sa <sentejn), tfal (sentejn sa <5 snin), tfal ikbar fl-età (5 snin sa <12-il sena),

adolexxenti (12-il sena sa <18-il sena), u adulti (minn 18-il sena 'l fuq) intużaw biex jinghata sommarju tal-parametri PK, fejn l-età giet definita bħala l-età fil-hin ta' infużjoni PK.

Tabella 3 Sommarju tal-Parametri Farmakokinetiċi ta' ADVATE skont il-Grupp ta' Età b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi < 1%)					
Parametru (± devjazzjoni standard medja)	Tfal żghar hafna (n=5)	Tfal (n=30)	Tfal ikbar fl-età (n=18)	Adolexxenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totali (IU*h/dl)	1362.1 ± 311.8	1180.0 ± 432.7	1506.6 ± 530.0	1317.1 ± 438.6	1538.5 ± 519.1
Irkupru Inkrimentali Aġġustat f'C _{max} (IU/dl għal kull IU/kg) ^a	2.2 ± 0.6	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.6
Half-life (h)	9.0 ± 1.5	9.6 ± 1.7	11.8 ± 3.8	12.1 ± 3.2	12.9 ± 4.3
Konċentrazzjoni Massima fil-Plasma Wara l-Infużjoni (IU/dl)	110.5 ± 30.2	90.8 ± 19.1	100.5 ± 25.6	107.6 ± 27.6	111.3 ± 27.1
Hin Medju ta' Residenza (h)	11.0 ± 2.8	12.0 ± 2.7	15.1 ± 4.7	15.0 ± 5.0	16.2 ± 6.1
Volum ta' Distribuzzjoni fi Stat Fiss (dl/kg)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2
Eliminazzjoni (ml/kg*h)	3.9 ± 0.9	4.8 ± 1.5	3.8 ± 1.5	4.1 ± 1.0	3.6 ± 1.2

^{a)} Ikkalkulat bħala (C_{max} - Fattur VIII tal-linja bażi) diviż bid-doża f'IU/kg, fejn C_{max} huwa l-kejl tal-Fattur VIII wara l-infużjoni massimali.

Is-sigurtà u l-effikaċja emostatika ta' ADVATE fil-popolazzjoni pedjatrika huma simili għal dawk ta' pazjenti adulti. L-irkupru aġġustat u l-half-life terminali (t_{1/2}) kienu madwar 20% aktar baxxi fi tfal żghar (ta' inqas minn 6 snin) milli fl-adulti, li jista' jkun dovut parti għal volum akbar magħruf tal-plażma għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem f'pazjenti iżghar.

Attwalment m'hemmx tagħrif farmakokinetiku disponibbli dwar ADVATE fuq pazjenti li ma kinux ġew ikkurati qabel.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku lokali u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Mannitol

Sodium chloride

Histidine

Trehalose

Calcium chloride

Trometamol

Polysorbate 80

Glutathione (ridott).

Solvent

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi mhallat ma' prodotti mediċinali jew solventi oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara rikostituzzjoni, minn aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 3 sigħat f'temperatura ta' 25 °C.

Matul il-ħżin tiegħu, il-prodott għandu jinzamm f'temperatura ambjentali (mhux aktar minn 25 °C) għal perjodu waħdieni li ma jaqbiżx is-6 xhur. L-aħħar tas-6 xhur tal-ħżin f'temperatura ambjentali għandu jiġi rreġistrat fuq il-kartuna tal-prodott. Il-prodott ma jistax jiġi ritornat għal ħżin fi frigġ mill-ġdid.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

ADVATE bl-istrument BAXJECT II: Żomm il-kunjett tal-prodott fil-kartuna biex tilqa' mid-dawl.

ADVATE f'sistema BAXJECT III: Żomm il-folja ssiġillata fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kemm il-kunjett bit-trab kif ukoll il-kunjett li fih 5 ml ta' solvent huma ta' ġġieg ta' tip I magħluqin b'tappijiet tal-lastku chlorobutyl jew bromobutyl. Il-prodott hu pprovdut f'wahda mill-konfigurazzjonijiet li ġejjin:

- ADVATE mal-istrument BAXJECT II: Kull pakkett fih kunjett tat-trab, kunjett li fih 5 ml solvent u strument għar-rikostituzzjoni (BAXJECT II).
- ADVATE f'sistema BAXJECT III: kull pakkett jikkonsisti minn sistema BAXJECT III lesta għall-użu f'folja ssiġillata (il-kunjett bit-trab u l-kunjett li fih 5 ml ta' solvent huma mmuntati minn qabel bis-sistema għar-rikostituzzjoni).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

ADVATE għandu jiġi amministrat ġol-vina wara rikostituzzjoni tal-prodott.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal kwalunkwe materja barranija magħmula minn frak u/jew telf fil-kulur.

Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u hielsa minn partikuli barranin. Tużax soluzzjonijiet li huma mċajpra jew li għandhom depożiti.

- Biex jingħata hija meħtieġa siringa *luer-lock*.
- Uża fi żmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni.
- Tpoġġix il-preparazzjoni fil-frigġ wara r-rikostituzzjoni.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Rikostituzzjoni bl-istrument BAXJECT II

- Ghar-rikostituzzjoni uża biss l-ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet u l-istrument għar-rikostituzzjoni pprovduti fil-pakkett.
 - Tużax jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili tiegħu jew il-pakkett tiegħu jkunu bil-ħsara jew juru xi sinjal ta' tahsir.
 - Teknika Asettika għandha tintuża
1. Jekk il-prodott maħzun kien fil-frigġ, hu kemm l-ADVATE (trab) u l-kunjetti tas-solvent minn ġol-frigġ u hallihom jilhq u t-temperatura tal-kamra (bejn 15 °C u 25 °C).
 2. Aħsel idejk sew billi tuża s-sapun u l-ilma fietel.
 3. Nehhi t-tappijiet mill-kunjetti tat-trab u tas-solvent.
 4. Naddaf it-tappijiet bil-ġbajjar tal-alkohol. Qieghed il-kunjetti fuq wiċċ ċatt u nadif.
 5. Iftaħ il-pakkett tal-istrument BAXJECT II billi tqaxxar l-ghatu tal-karta minghajr ma tmiss gewwa (Fig. a). Tnehhix l-istrument mill-pakkett. M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili jew il-pakkett ikunu bil-ħsara jew juru sinjali ta' tahsir.
 6. Aqleb il-pakkett u dahhal il-ponta iebsa tal-plastik got-tapp tas-solvent. Aqbad il-pakkett mit-tarf tiegħu u iġbed il-pakkett minn fuq BAXJECT II (Fig. b). Tnehhix it-tapp il-blu mill-istrument BAXJECT II.
 7. Għal rikostituzzjoni għandhom jintużaw biss l-ilma sterilizzat għal injezzjonijiet u t-tagħmir ta' rikostituzzjoni fil-pakkett biss. B' BAXJECT II imwahhal mal-kunjett tas-solvent, aqleb is-sistema sabiex il-kunjett tas-solvent tkun fuq l-istrument. Dahhal il-ponta bajda tal-plastik got-tapp ta' ADVATE trab. Il-vakwu jiġbed is-solvent ġol-kunjett b' ADVATE trab (Fig. ċ).
 8. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jkun inħall. Aċċerta ruhek li l-ADVATE trab ikun inħall kompletament, inkella mhux is-sustanza rikostitwita kollha tghaddi mill-filtru tal-istrument. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'anqas minn minuta). Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara u hielsa minn partikuli barranin.

Fig. a

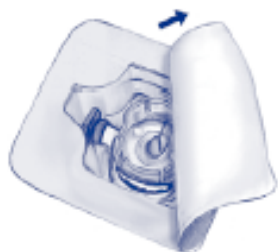


Fig. b

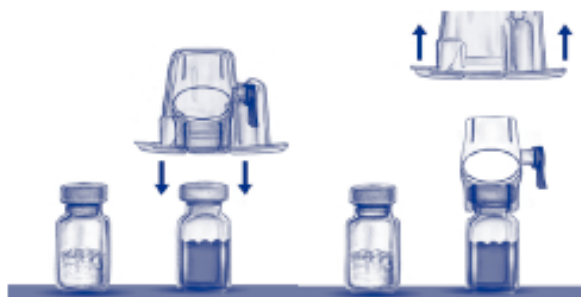


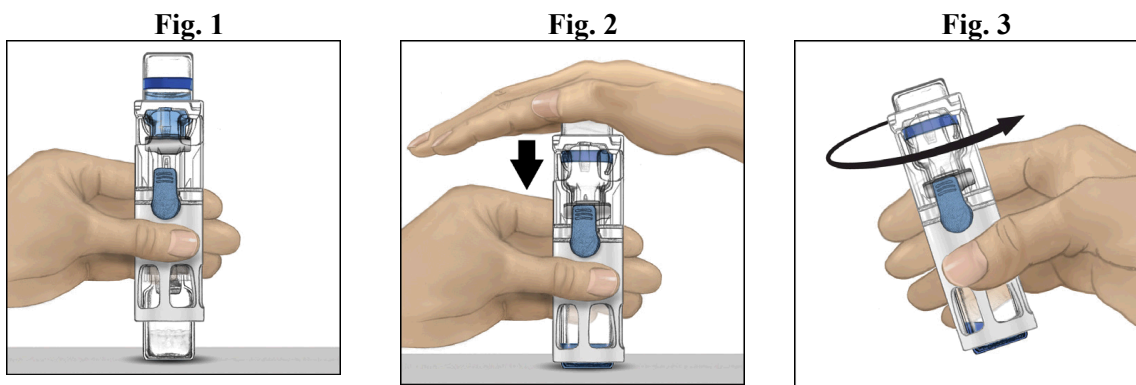
Fig. ċ



Rikostituzzjoni bis-sistema BAXJECT III

- Tużax jekk l-ghatu ma jkunx kompletament issigillat fuq il-folja.
1. Jekk il-prodott ikun għadu maħzun fi frigġ, hu l-folja ssiġillata (li fiha l-kunjetti bit-trab u s-solvent immuntati minn qabel mas-sistema għar-rikostituzzjoni) mill-frigġ u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (bejn 15°C u 25°C).
 2. Aħsel idejk bir-reqqa billi tuża sapun u ilma šhun.
 3. Iftaħ il-pakkett ta' ADVATE billi tqaxxar l-ghatu. Nehhi s-sistema BAXJECT III minn ġol-folja.
 4. Poġġi l-ADVATE fuq wiċċ ċatt bil-kunjett bis-solvent fuq (Fig. 1). Il-kunjett bis-solvent fih strixxa blu. Tnehhix l-ghatu blu sakemm ma tinghatax istruzzjonijiet biex tagħmel hekk f'pass aktar tard.
 5. B'id waħda żżomm l-ADVATE fis-sistema BAXJECT III, aghfas 'l isfel b'mod sod fuq il-kunjett bis-solvent bl-id l-oħra sakemm is-sistema tkun magħfusa kompletament u s-solvent inixxi 'l isfel għal ġol-kunjett ta' ADVATE (Fig. 2). Tmejilx is-sistema sakemm it-trasferiment ikun komplut.
 6. Ivverifika li t-trasferiment tas-solvent ikun komplut. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jinhall. Aċċerta ruhek li t-trab ta' ADVATE ikun inħall kompletament, inkella mhux is-soluzzjoni rikostitwita kollha se tghaddi minn ġol-filtru tat-tagħmir. Il-prodott jinhall malajr

(normalment f'inqas minn 1 minuta). Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha materjal ieħor.



Amministrazzjoni

Uża Teknika Asettika

Il-prodotti tal-medicina parenterali għandhom ikunu miflija għal xi frak qabel ma jingħataw, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara u bla kulur.

1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT II/BAXJECT III. **Tigbidx arja għal ġos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Iġbed is-soluzzjoni rikostitwita ġos-siringa billi tigbed il-plaġer lura bil-mod.
3. Aqla' s-siringa.
4. Wahhal labra farfett mas-siringa. Injetta għal ġol-vina. Is-soluzzjoni għandha tkun amministrata bil-mod, b'rata kif ikun komdu l-pazjent biha imma li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. Ir-rata tal-polz għandha titkejjel qabel u waqt l-amministrazzjoni ta' ADVATE. Jekk issehh zieda sinifikanti, it-tnaqqis tar-rata tal-amministrazzjoni jew l-interruzzjoni temporanja tal-injezzjoni normalment jippermettu li s-sintomi jisparixxu minnufih (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Marzu 2004
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 1500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ġeneralment kull kunjett fih 1500 IU ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa. ADVATE fih madwar 300 IU kull ml ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa wara r-rikostituzzjoni.

Il-qawwa (Unitajiet Internazzjonali) hi stabbilita permezz ta' assaġġ kromogeniku tal-Farmakopoeia Ewropea. L-attività speċifika ta' ADVATE hi madwar 4 520-11 300 IU/mg proteina.

Octocog alfa (il-fattur VIII ta' koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA)) huwa proteina ppurifikata li għandha 2332 aċidu aminiku. Huwa magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli tal-Ovarji ta' Hamsters Ċiniżi (CHO). Hu ippreparat mingħajr iż-żieda ta' proteina (eksogina) derivata mill-bniedem jew mill-annimali fil-proċess ta' tnissil ta' razez ċellulari, purifikazzjoni, u formulazzjoni finali.

Eċċipjenti b'effett maġhruf:

Dan il-prodott mediċinali fih 0.45 mmol sodium (10 mg) kull kunjett.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab: Trab abjad għal offwajt li jitfarra.

Solvent: Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi ta' emorraġiji f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII). ADVATE huwa indikat f'kull grupp ta' età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'ADVATE għandha tinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-emofilja u b'appoġġ ta' risuxitazzjoni immedjatament disponibbli f'każ ta' anafilassi.

Pożoloġija

Id-doża u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni jiddependu fuq il-qawwa tan-nuqqas ta' fattur VIII, fuq il-lokazzjoni u l-firxa tal-fsada u fuq il-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

In-numru ta' unitajiet ta' fattur VIII huwa espress f'Unitajiet Internazzjonali (IU), li huma konnessi mal-istandard tal-WHO għal prodotti ta' fattur VIII. L-attività ta' fattur VIII fil-plażma hija espressa jew bħala perċentwali (imqabbel mal-plażma uman normali) jew f'IU (imqabbel mal-Istandard Internazzjonali għall-fattur VIII fil-plażma).

Unità Internazzjonali (IU) waħda tal-attività ta' fattur VIII hija ekwivalenti għal dik il-kwantità ta' fattur VIII f'1 ml ta' plazma uman normali.

Trattament mitlub

Il-kalkolu tad-doża meħtieġa ta' fattur VIII hija bbażata fuq is-sejba empirika li IU wahda ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem ittella' l-attività tal-fattur VIII fil-plażma b'2 IU/dl. Id-doża meħtieġa hija stabbilita permezz tal-formola li ġejja:

$$\text{Unitajiet Meħtieġa (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{żieda mixtieqa ta' fattur VIII (\%)} \times 0.5.$$

Jekk isehhu l-kazijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandhiex taqa' taħt il-livell tal-attività fil-plażma indikat (f'% tan-normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti. It-tabella 1 li ġejja tista' tintuża bhala gwida għad-doża f'kazijiet ta' emorraġija u kirurgija:

Tabella 1 Gwida għal dożaġġ u episodji ta' emorraġija u kirurgija		
Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurgika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-doži (sighat)/dewmien tat-terapija (ġranet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-ħalq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) għal mill-anqas ġurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruħu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) għal 3 – 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabilità akuta jirrisolvu ruħhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-ħajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) sakemm it-theddida tirisolvi ruħha.
Kirurgija		
<i>Minuri</i> Inkluz il-qluġh ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin), għal mill-anqas ġurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem oħra biex iżzomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).

Id-doża u l-frekwenza tal-amministrazzjoni għandhom ikunu adattati għar-reazzjoni klinika fil-każ individwali. F'ċerti ċirkostanzi (eż. Il-preżenza ta' impeditur tat-tajter baxx) jistgħu jkunu neċessarji dozi akbar minn daww ikkalkolati meta tintuża l-formola.

Matul il-kors tal-kura, hija rakkomandata determinazzjoni xierqa tal-livelli tal-fattur VIII fil-plażma biex tiggwida d-doża li għandha tkun amministrata u l-frekwenza tal-injezzjonijiet ripetuti. F'każ ta' interventi kirurgici maġġuri b'mod partikolari, is-sorveljanza preċiża tat-terapija ta' sostituzzjoni

permezz ta' analizi fuq l-attività tal-fattur VIII fil-plażma hija indispensabbli. Pazjenti individwali jista' jkollhom reazzjoni differenti għall-fattur VIII, jilhqqu livelli differenti ta' irkupru *in vivo* u juru *half lives* differenti.

Profilassi

Għal profilassi fit-tul kontra l-emorraġġja f'pazjenti b'emofilja A severa, id-dożi li ġeneralment jinghataw huma 20 sa 40 IU ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem f'intervalli ta' 2 jew 3 ijiem.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal trattament fuq talba, id-dożaġġ f'pazjenti pedjatriċi (0 sa 18-il sena) mhuwiex differenti minn dak ta' pazjenti adulti. F'pazjenti li għandhom inqas minn 6 snin, huma rrakkomandati d-dożi ta' 20 sa 50 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem, 3 sa 4 drabi fil-ġimgħa għal terapija profilattika.

Metodu ta' kif għandu jinghata

ADVATE għandu jkun mogħti ġol-vina. F'każ li għandu jinghata minn persuna li mhix professjonista tal-kura tas-saħħa, hu meħtieġ li tinghata taħriġ.

Ir-rata tal-amministrazzjoni għandha tkun stabbilita, biex tigi żgurata l-kumdità tal-pazjent sa massimu ta' 10 ml/min.

Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur, ħielsa minn frak barrani u għandha pH ta' 6.7 sa 7.3.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini tal-ġurdien jew tal-ħamster.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati b'ADVATE. Il-prodott fiħ traċċi ta' proteini tal-ġurdien u tal-ħamster. Jekk isehħu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex iwaqqfu immedjatament l-użu tal-prodott u jikkuntattjaw lit-tobba tagħhom. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu ħorriqja, urtikarja ġeneralizzata, għafis tas-sider, tharhir, pressjoni baxxa u anafilassi.

F'każ ta' xokk, għandha tigi implimentata l-kura medika standard għal xokk.

Inibituri

Il-formazzjoni ta' antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri) lil fattur VIII hija kumplikazzjoni magħrufa fil-ġestjoni ta' individwi b'emofilja A. Dawn l-inibituri huma normalment immunoglobulini IgG diretti lejn l-attività prokoagulanti tal-fattur VIII, li jiġu kwantifikati f'Unitajiet Bethesda (BU) għal kull ml ta' plażma billi tintuża l-analizi modifikata (modified assay). Ir-riskju tal-iżvilupp ta' inibituri huwa kkorrelat mas-severità tal-marda, kif ukoll mal-esponiment għall-fattur VIII, fejn dan ir-riskju huwa l-ogħla fi żmien l-ewwel 20 jum tal-esponiment. F'każijiet rari, inibituri jistgħu jiżviluppaw wara l-ewwel 100 jum tal-esponiment.

Każijiet ta' inibituri rikorrenti (titru baxx) ġew osservati wara li pazjenti nbidlitilhom it-terapija minn prodott li fih fattur VIII għal iehor wara li ġew ikkurati qabel b'aktar minn 100 jum ta' esponiment u kellhom storja preċedenti ta' żvilupp ta' inibituri. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kwalunkwe bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti milli minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali, il-pazjenti kollha kkurati bi prodotti li fihom fattur tal-koagulazzjoni VIII għandhom ikunu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju. Jekk il-livelli tal-plażma mistennija tal-attività tal-fattur VIII ma jintlahqux, jew jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata b'doża xierqa, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur tal-fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, terapija tal-fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għandhom jiġu kkunsidrati opzjonijiet terapewtiċi oħrajn. Il-ġestjoni ta' pazjenti bħal dawn għandha titmexxa minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' emofilja u b'inibituri tal-fattur VIII.

Kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter fil-kura

Jekk it-tagħmir għal aċċess venaż ċentrali (CVAD) hu mehtieg, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD li jinkludu infezzjonijiet lokali, batteremija u trombożi fis-sit tal-kateter, għandhom jiġu kkunsidrati.

Konsiderazzjonijiet marbuta mas-sustanza mhux attiva

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg sodium f'kull kunjett ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rrakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Huwa rrakkomandat ħafna li kull darba li ADVATE jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinzamm rabta bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika:

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' ADVATE jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Ma sarux studji fuq ir-riproduzzjoni tal-annimali b'fattur VIII. Minhabba każijiet rari ta' emofilja A fin-nisa, esperjenza li tirrigwarda l-użu ta' fattur VIII waqt it-tqala u t-treddigh mhix disponibbli. Għaldaqstant, il-fattur VIII m'għandux jintuża waqt it-tqala u t-treddigh għajr biss meta ikun hemm bżonn ċar għalih.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ADVATE ma jaffettwax il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Studji kliniċi b'ADVATE inkludew 418-il individwu b'għallinqas espożizzjoni waħda għal ADVATE li b'kollox irrapportaw 93 reazzjoni avversa għall-mediċina (ADRs). L-ADRs li sehhew fl-akbar frekwenza kienu l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti għal fattur VIII (impedituri), uġigh ta' ras u deni.

Sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu angjoedema, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard, ħmura fil-wieċ, ħakk ġeneralizzat, uġiġh ta' ras, ħorriqija, pressjoni baxxa, letargija, dardir, irrikwitezza, takikardija, għafis fuq is-sider, tagħrix, rimettar, tharhir) ġew osservati b'mod rari u fi xi każijiet jistgħu jgħallu jgħallu għal anafilassi severa (inkluz xokk).

L-iżvilupp ta' antikorpi għall-proteina tal-ġrieden u/jew tal-ħamster b'reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatata jista' jiġi osservat.

L-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) jista' jseħħ f'pazjenti b'emofilja A kkurati b'fattur VIII, li jinkludi b'ADVATE. Jekk isehhu tali inibituri, il-kundizzjoni se jra timmanifesta ruhha bħala rispons kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rrakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru ta' emofilja speċjalizzat.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 2 li ġejja tipprovdi l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina fi provi kliniċi u minn rappurtagġ spontanju. It-tabella hija skont il-klassifikazzjoni tal-organi tas-sistema MedDRA (SOC u Livell ta' Terminu Ppreferut).

Il-kategoriji ta' frekwenza huma mfissra skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal medicina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organ Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza	Mhux komuni
	Laringite	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Inibizzjoni ta' FVIII	Mhux komuni (PTPs) ^d Komuni ħafna (PUPs) ^d
	Limfangite	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni anafilattika	Mhux magħrufa
	Sensittività eċċessiva ^c	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	Komuni
	Sturdament	Mhux komuni
	Indeboliment tal-memorja	Mhux komuni
	Sinkope	Mhux komuni
	Rogħda	Mhux komuni
	Emigranja	Mhux komuni
	Togħma ħażina	Mhux komuni
Disturbi fl-ġhajnejn	Infjammazzjoni tal-ġhajnejn	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjonijiet	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Ematoma	Mhux komuni
	Fawra tal-menopawsa	Mhux komuni
	Sfurija	Mhux komuni
Disturi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispnea	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Mhux komuni
	Uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome	Mhux komuni
	Nawsja	Mhux komuni
	Rimettar	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ħakk	Mhux komuni
	Raxx	Mhux komuni
	Tagħriq żejjed	Mhux komuni
	Urtikarja	Mhux komuni

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal mediċina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organu Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Komuni
	Edima periferali	Mhux komuni
	Ugħiġ fis-sider	Mhux komuni
	Skumdità fis-sider	Mhux komuni
	Tertir	Mhux komuni
	Sensazzjoni ta' anormalità	Mhux komuni
	Ematoma fis-sit tat-titqib tal-vażi	Mhux komuni
	Għeja kbira	Mhux magħrufa
	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Mhux magħrufa
	Telqa	Mhux magħrufa
Investigazzjonijiet	Għadd miżjud ta' Monoċiti	Mhux komuni
	Tnaqqis fil-livell ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni ^b	Mhux komuni
	Ematokrit imnaqqas	Mhux komuni
	Test tal-laboratorju abnormali	Mhux komuni
Korrimment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Kumplikazzjonijiet wara l-proċedura	Mhux komuni
	Emorragija wara l-proċedura	Mhux komuni
	Reazzjoni fil-post tal-proċedura	Mhux komuni

- a) Ikkalkulati msejjes fuq in-numru totali ta' pazjenti li rċievew ADVATE (418).
- b) It-tnaqqis mhux mistenni fil-livelli ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni sehh f'pazjent wiehed waqt infużjoni kontinwa ta' ADVATE wara l-kirurġija (granet ta' wara l-operazzjoni 10-14). L-emostażi nżammet f'kull waqt matul dan il-perijodu u kemm il-livelli ta' fattur VIII fil-plażma kif ukoll ir-rati ta' eliminazzjoni ġew lura għal-livelli normali sal-15-il jum ta' wara l-operazzjoni. L-analizi fuq l-impeditur tal-fattur VIII li saru wara li tlestiet l-infużjoni kontinwa u meta ntemm l-istudju tat riżultat negattiv.
- c) ADR spjegati fis-sezzjoni ta' hawn taht.
- d) Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodotti kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel, PUPs = pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

ADRs speċifiċi għal residwi mill-proċess tal-manifattura

Mill-229 pazjent ikkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-proteina taċ-ċellula tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO), 3 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti fit-tajters, 4 urew qċaċet sostenuti jew ponot għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn, iżda l-ebda sintomu kliniku. Mill-229 pazjent kkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-IgG tal-ġrieden, 10 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti, 2 urew qċċata sostnuta jew ponta għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn. Erbgħa minn dawn il-pazjenti rrapportaw episodji iżolati ta' urtikarja, ħakk, raxx, u livelli daqsxejn għoljin ta' eosinofil fost espożizzjonijiet ripetuti għall-prodott studjat.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet tat-tip allergiku jinkludu anafilassi u deħru permezz ta' sturdament, parestesiji, raxx, fwawar, nefha fil-wiċċ, urtikarja, u ħakk.

Popolazzjoni pedjatrika

Minbarra l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu kkurati qabel (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, l-ebda differenzi speċifiċi għall-età ma ġew osservati fl-ADRs fl-istudji kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman ma ġie rrapportat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiemorraġiċi: fattur VIII tal-koagulazzjoni tad-demem. Kodiċi ATC: B02BD02.

Il-fattur VIII/kumpless tal-Fattur von Willebrand jikkonsisti f'żewġ molekuli (fattur VIII u l-fattur von Willebrand) b'funzjonijiet fiżjoloġiċi differenti. ADVATE fih il-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti (octocog alfa), glikoproteina li hi bijoloġikament ekwivalenti għal glikoproteina ta' fattur VIII li tinsab fil-plażma tal-bniedem.

Octocog alfa hija glikoproteina li tikkonsisti f'2,332 aċidu amminiku b'piż molekulari ta' madwar 280 kD. Meta jingħata b'infużjoni għo pazjent b'emofilja, octocog alfa jorbot mal-fattur endoġenu von Willebrand fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent. Il-fattur VIII attivah jgħadd bħala Ko-fattur għall-Fattur IX attivah, jaċċellera l-bdil ta' Fattur X għal Fattur X attivah. Il-Fattur X attivah jaqleb il-protrombina fi trombina. It-trombina mbagħad tibdel il-fibrinogen f'fibrin u jista' jinholoq embolu. L-emofilja A hija marda ereditarja fil-koagulazzjoni tad-demem marbuta mas-sess li hija kkawżata minn livelli mnaqqsin fl-attività tal-fattur VIII u tirriżulta f'emorraġija abbondanti għal għol-gogi, il-muskoli jew organi interni, jew b'mod naturali jew bħala riżultat ta' trawma aċċidentali jew kirurġika. Il-livelli tal-fattur VIII fil-plażma jiżiedu bit-terapija ta' sostituzzjoni, u b'hekk jippermettu korrezzjoni temporanja għan-nuqqas tal-fattur u l-korrezzjoni tat-tendenza għal fsada.

Ingabret dejta dwar l-Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'impedituri. Fis-sottostudju ta' studju 060103 dwar PUPs, kura ITI fi 11-il PUP kienu dokumentati. Saret evalwazzjoni retrospettiva taċ-chart għal 30 individwu pedjatriku fuq ITI (fi studju 060703). Reġistru prospettiv mingħajr intervent (PASS-INT-004) iddokumenta ITI f'44 individwu adult pedjatriku li 36 minnhom lestew it-terapija ta' ITI. Id-dejta turi li tista' tinkiseb it-tolleranza immuni.

Fi studju 060201, żewġ skemi ta' kura bi profilassi fit-tul tqabblu fi 53 PTPs: skeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika individwalizzata (fil-medda ta' 20 sa 80 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem f'intervalli ta' 72 ± 6 sigħat, $n=23$) bi skeda ta' dożaġġ profilattika standard (20 sa 40 IU/kg kull 48 ± 6 sigħat, $n=30$). L-iskeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika (skont formula speċifika) ġiet immirata sabiex iżomm livelli minimi tal-fattur VIII $\geq 1\%$ fl-intervall ta' bejn doża u oħra ta' 72 siegħa. Id-dejta minn dan l-istudju turi li ż-żewġ skedi ta' dożaġġ profilattiki huma komparabbli fir-rigward tat-tnaqqis tar-rata ta' fsada.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'ADVATE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) f'“Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) li żviluppaw impedituri għal fattur VIII” u “kura u profilassi ta' fsada f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali)”. (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-istudji farmakokinetiċi kollha b'ADVATE saru f'pazjenti li kienu trattati qabel għal emofilja A severa jew moderatament severa (linja bażi ta' riferiment ta' fattur VIII $\leq 2\%$). L-analiżi tal-kampjuni tal-plażma tmexxew f'laboratorju ċentrali permezz ta' analiżi tat-tagħqid tad-demem f'fażi waħda.

Total ta' 195 individwu b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi $< 1\%$) ipprovdew parametri PK li ġew inkluzi fis-sett ta' analiżi PK Skont il-Protokoll. Kategoriji ta' dawn l-analiżi għal tfal żgħar hafna (1 xahar sa < 5 snin), tfal (sentejn sa < 5 snin), tfal ikbar fl-età (5 snin sa < 12 -il sena),

adolexxenti (12-il sena sa <18-il sena), u adulti (minn 18-il sena 'l fuq) intużaw biex jinghata sommarju tal-parametri PK, fejn l-età giet definita bħala l-età fil-hin ta' infużjoni PK.

Tabella 3 Sommarju tal-Parametri Farmakokinetiċi ta' ADVATE skont il-Grupp ta' Età b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi < 1%)					
Parametru (± devjazzjoni standard medja)	Tfal żghar hafna (n=5)	Tfal (n=30)	Tfal ikbar fl-età (n=18)	Adolexxenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totali (IU*h/dl)	1362.1 ± 311.8	1180.0 ± 432.7	1506.6 ± 530.0	1317.1 ± 438.6	1538.5 ± 519.1
Irkupru Inkrimentali Aġġustat f'C _{max} (IU/dl għal kull IU/kg) ^a	2.2 ± 0.6	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.6
Half-life (h)	9.0 ± 1.5	9.6 ± 1.7	11.8 ± 3.8	12.1 ± 3.2	12.9 ± 4.3
Konċentrazzjoni Massima fil-Plasma Wara l-Infużjoni (IU/dl)	110.5 ± 30.2	90.8 ± 19.1	100.5 ± 25.6	107.6 ± 27.6	111.3 ± 27.1
Hin Medju ta' Residenza (h)	11.0 ± 2.8	12.0 ± 2.7	15.1 ± 4.7	15.0 ± 5.0	16.2 ± 6.1
Volum ta' Distribuzzjoni fi Stat Fiss (dl/kg)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2
Eliminazzjoni (ml/kg*h)	3.9 ± 0.9	4.8 ± 1.5	3.8 ± 1.5	4.1 ± 1.0	3.6 ± 1.2

^{a)} Ikkalkulat bħala (C_{max} - Fattur VIII tal-linja bażi) diviż bid-doża f'IU/kg, fejn C_{max} huwa l-kejl tal-Fattur VIII wara l-infużjoni massimali.

Is-sigurtà u l-effikaċja emostatika ta' ADVATE fil-popolazzjoni pedjatrika huma simili għal dawk ta' pazjenti adulti. L-irkupru aġġustat u l-half-life terminali (t_{1/2}) kienu madwar 20% aktar baxxi fi tfal żghar (ta' inqas minn 6 snin) milli fl-adulti, li jista' jkun dovut parti għal volum akbar magħruf tal-plażma għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem f'pazjenti iżghar.

Attwalment m'hemmx tagħrif farmakokinetiku disponibbli dwar ADVATE fuq pazjenti li ma kinux ġew ikkurati qabel.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku lokali u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Mannitol

Sodium chloride

Histidine

Trehalose

Calcium chloride

Trometamol

Polysorbate 80

Glutathione (ridott).

Solvent

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi mhallat ma' prodotti mediċinali jew solvents oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara rikostituzzjoni, minn aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 3 sigħat f'temperatura ta' 25 °C.

Matul il-ħżin tiegħu, il-prodott għandu jinzamm f'temperatura ambjentali (mhux aktar minn 25 °C) għal perjodu waħdieni li ma jaqbiżx is-6 xhur. L-aħħar tas-6 xhur tal-ħżin f'temperatura ambjentali għandu jiġi rreġistrat fuq il-kartuna tal-prodott. Il-prodott ma jistax jiġi ritornat għal ħżin fi frigġ mill-ġdid.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

ADVATE bl-istrument BAXJECT II: Żomm il-kunjett tal-prodott fil-kartuna biex tilqa' mid-dawl.

ADVATE f'sistema BAXJECT III: Żomm il-folja ssiġillata fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kemm il-kunjett bit-trab kif ukoll il-kunjett li fih 5 ml ta' solvent huma ta' ġieġ ta' tip I magħluqin b'tappijiet tal-lastku chlorobutyl jew bromobutyl. Il-prodott hu pprovdut f'wahda mill-konfigurazzjonijiet li ġejjin:

- ADVATE mal-istrument BAXJECT II: Kull pakkett fih kunjett tat-trab, kunjett li fih 5 ml solvent u strument għar-rikostituzzjoni (BAXJECT II).
- ADVATE f'sistema BAXJECT III: kull pakkett jikkonsisti minn sistema BAXJECT III lesta għall-użu f'folja ssiġillata (il-kunjett bit-trab u l-kunjett li fih 5 ml ta' solvent huma mmuntati minn qabel bis-sistema għar-rikostituzzjoni).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

ADVATE għandu jiġi amministrat ġol-vina wara rikostituzzjoni tal-prodott.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal kwalunkwe materja barranija magħmula minn frak u/jew telf fil-kulur.

Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u hielsa minn partikuli barranin. Tużax soluzzjonijiet li huma mċajpra jew li għandhom depożiti.

- Biex jingħata hija meħtieġa siringa *luer-lock*.
- Uża fi żmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni.
- Tpoġġix il-preparazzjoni fil-frigġ wara r-rikostituzzjoni.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Rikostituzzjoni bl-istrument BAXJECT II

- Ghar-rikostituzzjoni uża biss l-ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet u l-istrument għar-rikostituzzjoni pprovduti fil-pakkett.
 - Tużax jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili tiegħu jew il-pakkett tiegħu jkunu bil-ħsara jew juru xi sinjal ta' tahsir.
 - Teknika Asettika għandha tintuża
1. Jekk il-prodott maħzun kien fil-frigġ, hu kemm l-ADVATE (trab) u l-kunjetti tas-solvent minn ġol-frigġ u hallihom jilhq u t-temperatura tal-kamra (bejn 15 °C u 25 °C).
 2. Aħsel idejk sew billi tuża s-sapun u l-ilma fietel.
 3. Nehhi t-tappijiet mill-kunjetti tat-trab u tas-solvent.
 4. Naddaf it-tappijiet bil-ġbajjar tal-alkohol. Qieghed il-kunjetti fuq wiċċ ċatt u nadif.
 5. Iftaħ il-pakkett tal-istrument BAXJECT II billi tqaxxar l-ghatu tal-karta minghajr ma tmiss gewwa (Fig. a). Tnehhix l-istrument mill-pakkett. M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili jew il-pakkett ikunu bil-ħsara jew juru sinjali ta' tahsir.
 6. Aqleb il-pakkett u dahhal il-ponta iebsa tal-plastik got-tapp tas-solvent. Aqbad il-pakkett mit-tarf tiegħu u iġbed il-pakkett minn fuq BAXJECT II (Fig. b). Tnehhix it-tapp il-blu mill-istrument BAXJECT II.
 7. Għal rikostituzzjoni għandhom jintużaw biss l-ilma sterilizzat għal injezzjonijiet u t-tagħmir ta' rikostituzzjoni fil-pakkett biss. B' BAXJECT II imwahhal mal-kunjett tas-solvent, aqleb is-sistema sabiex il-kunjett tas-solvent tkun fuq l-istrument. Dahhal il-ponta bajda tal-plastik got-tapp ta' ADVATE trab. Il-vakwu jiġbed is-solvent ġol-kunjett b' ADVATE trab (Fig. ċ).
 8. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jkun inħall. Aċċerta ruhek li l-ADVATE trab ikun inħall kompletament, inkella mhux is-sustanza rikostitwita kollha tghaddi mill-filtru tal-istrument. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'anqas minn minuta). Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara u hielsa minn partikuli barranin.

Fig. a

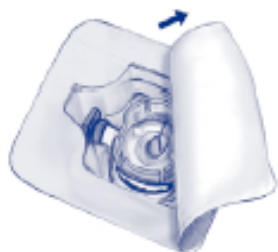


Fig. b

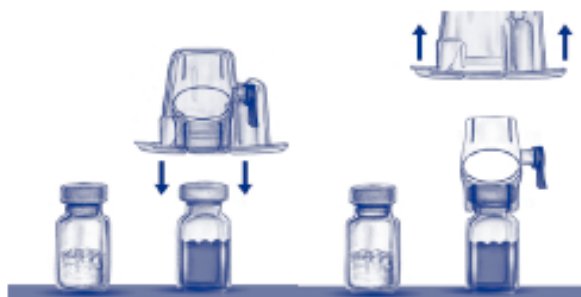


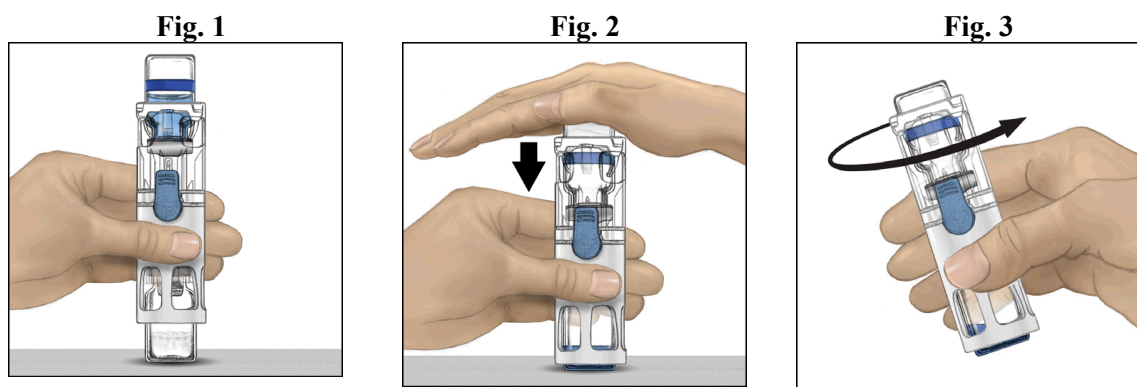
Fig. ċ



Rikostituzzjoni bis-sistema BAXJECT III

- Tużax jekk l-ghatu ma jkunx kompletament issiġillat fuq il-folja.
1. Jekk il-prodott ikun għadu maħzun fi frigġ, hu l-folja ssiġillata (li fiha l-kunjetti bit-trab u s-solvent immuntati minn qabel mas-sistema għar-rikostituzzjoni) mill-frigġ u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (bejn 15°C u 25°C).
 2. Aħsel idejk bir-reqqa billi tuża sapun u ilma šhun.
 3. Iftaħ il-pakkett ta' ADVATE billi tqaxxar l-ghatu. Nehhi s-sistema BAXJECT III minn ġol-folja.
 4. Poġġi l-ADVATE fuq wiċċ ċatt bil-kunjett bis-solvent fuq (Fig. 1). Il-kunjett bis-solvent fih strixxa blu. Tnehhix l-ghatu blu sakemm ma tinghatax istruzzjonijiet biex tagħmel hekk f'pass aktar tard.
 5. B'id waħda żżomm l-ADVATE fis-sistema BAXJECT III, aghfas 'l isfel b'mod sod fuq il-kunjett bis-solvent bl-id l-oħra sakemm is-sistema tkun magħfusa kompletament u s-solvent inixxi 'l isfel għal ġol-kunjett ta' ADVATE (Fig. 2). Tmejilx is-sistema sakemm it-trasferiment ikun komplut.
 6. Ivverifika li t-trasferiment tas-solvent ikun komplut. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jinhall. Aċċerta ruhek li t-trab ta' ADVATE ikun inħall kompletament, inkella mhux is-soluzzjoni rikostitwita kollha se tghaddi minn ġol-filtru tat-tagħmir. Il-prodott jinhall malajr

(normalment f'inqas minn 1 minuta). Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha materjal ieħor.



Amministrazzjoni

Uża Teknika Asettika

Il-prodotti tal-medicina parenterali għandhom ikunu miflija għal xi frak qabel ma jingħataw, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara u bla kulur.

1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT II/BAXJECT III. **Tigbidx arja għal ġos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Iġbed is-soluzzjoni rikostitwita ġos-siringa billi tigbed il-plaġer lura bil-mod.
3. Aqla' s-siringa.
4. Wahhal labra farfett mas-siringa. Injetta għal ġol-vina. Is-soluzzjoni għandha tkun amministrata bil-mod, b'rata kif ikun komdu l-pazjent biha imma li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. Ir-rata tal-polz għandha titkejjel qabel u waqt l-amministrazzjoni ta' ADVATE. Jekk issehh zieda sinifikanti, it-tnaqqis tar-rata tal-amministrazzjoni jew l-interruzzjoni temporanja tal-injezzjoni normalment jippermettu li s-sintomi jisparixxu minnufih (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Marzu 2004
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ġeneralment kull kunjett fih 2000 IU ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa. ADVATE fih madwar 400 IU kull ml ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa wara r-rikostituzzjoni.

Il-qawwa (Unitajiet Internazzjonali) hi stabbilita permezz ta' assaġġ kromogeniku tal-Farmakopoeia Ewropea. L-attività speċifika ta' ADVATE hi madwar 4 520-11 300 IU/mg proteina. Octocog alfa (il-fattur VIII ta' koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA)) huwa proteina ppurifikata li għandha 2332 aċidu aminiku. Huwa magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli tal-Ovarji ta' Hamsters Ċiniżi (CHO). Hu ippreparat mingħajr iż-żieda ta' proteina (eksogina) derivata mill-bniedem jew mill-annimali fil-proċess ta' tniissil ta' razez ċellulari, purifikazzjoni, u formulazzjoni finali.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Dan il-prodott mediċinali fih 0.45 mmol sodium (10 mg) kull kunjett.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab: Trab abjad għal offwajt li jitfarra.

Solvent: Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi ta' emorraġiji f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII). ADVATE huwa indikat f'kull grupp ta' età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'ADVATE għandha tinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-emofilja u b'appoġġ ta' risuxitazzjoni immedjatament disponibbli f'każ ta' anafilassi.

Pożoloġija

Id-doża u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni jiddependu fuq il-qawwa tan-nuqqas ta' fattur VIII, fuq il-lokazzjoni u l-firxa tal-fsada u fuq il-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

In-numru ta' unitajiet ta' fattur VIII huwa espress f'Unitajiet Internazzjonali (IU), li huma konnessi mal-istandard tal-WHO għal prodotti ta' fattur VIII. L-attività ta' fattur VIII fil-plażma hija espressa jew bħala perċentwali (imqabbel mal-plażma uman normali) jew f'IU (imqabbel mal-Istandard Internazzjonali għall-fattur VIII fil-plażma).

Unità Internazzjonali (IU) waħda tal-attività ta' fattur VIII hija ekwivalenti għal dik il-kwantità ta' fattur VIII f'1 ml ta' plazma uman normali.

Trattament mitlub

Il-kalkolu tad-doża mehtieġa ta' fattur VIII hija bbażata fuq is-sejba empirika li IU wahda ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem ittella' l-attività tal-fattur VIII fil-plażma b'2 IU/dl. Id-doża mehtieġa hija stabbilita permezz tal-formola li ġejja:

$$\text{Unitajiet Mehtieġa (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{żieda mixtieqa ta' fattur VIII (\%)} \times 0.5.$$

Jekk isehhu l-kazijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandhiex taqa' taht il-livell tal-attività fil-plażma indikat (f'% tan-normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti. It-tabella 1 li ġejja tista' tintuża bhala gwida għad-doża f'kazijiet ta' emorraġija u kirurġija:

Tabella 1 Gwida għal dożaġġ u episodji ta' emorraġija u kirurġija		
Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurġika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-dożi (sighat)/dewmien tat-terapija (ġranet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-ħalq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal mill-anqas ġurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruħu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal 3 – 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabbiltà akuta jirrisolvu ruħhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-ħajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm it-theddida ttrisolvi ruħha.
Kirurġija		
<i>Minuri</i> Inkluz il-qluġh ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin), għal mill-anqas ġurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem ohra biex iżżomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).

Id-doża u l-frekwenza tal-amministrazzjoni għandhom ikunu adattati għar-reazzjoni klinika fil-każ individwali. F'ċerti ċirkostanzi (eż. Il-preżenza ta' impeditur tat-tajter baxx) jistgħu jkunu neċessarji dozi akbar minn daww ikkalkolati meta tintuża l-formola.

Matul il-kors tal-kura, hija rakkomandata determinazzjoni xierqa tal-livelli tal-fattur VIII fil-plażma biex tiggwida d-doża li għandha tkun amministrata u l-frekwenza tal-injezzjonijiet ripetuti. F'każ ta' interventi kirurġiċi maġġuri b'mod partikolari, is-sorveljanza preċiża tat-terapija ta' sostituzzjoni permezz ta' analizi fuq l-attività tal-fattur VIII fil-plażma hija indispensabbli. Pazjenti individwali

jista' jkollhom reazzjoni differenti għall-fattur VIII, jilhq li livelli differenti ta' irkupru *in vivo* u juru *half lives* differenti.

Profilassi

Għal profilassi fit-tul kontra l-emorragija f'pazjenti b'emofilja A severa, id-dozi li generalment jinghataw huma 20 sa 40 IU ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem f'intervalli ta' 2 jew 3 ijiem.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal trattament fuq talba, id-dożagġ f'pazjenti pedjatriki (0 sa 18-il sena) mhuwiex differenti minn dak ta' pazjenti adulti. F'pazjenti li għandhom inqas minn 6 snin, huma rrakkomandati d-dozi ta' 20 sa 50 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem, 3 sa 4 drabi fil-ġimgha għal terapija profilattika.

Metodu ta' kif għandu jinghata

ADVATE għandu jkun mogħti gol-vina. F'każ li għandu jinghata minn persuna li mhix professjonista tal-kura tas-saħħa, hu meħtieġ li tinghata taħriġ.

Ir-rata tal-amministrazzjoni għandha tkun stabbilita, biex tiġi żgurata l-kumdità tal-pazjent sa massimu ta' 10 ml/min.

Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur, hielsa minn frak barrani u għandha pH ta' 6.7 sa 7.3.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini tal-ġurdien jew tal-ħamster.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati b'ADVATE. Il-prodott fih traċċi ta' proteini tal-ġurdien u tal-ħamster. Jekk isehħu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex iwaqqfu immedjatament l-użu tal-prodott u jikkuntattjaw lit-tobba tagħhom. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu ħorriqija, urtikarja ġeneralizzata, għafis tas-sider, tharhir, pressjoni baxxa u anafilassi.

F'każ ta' xokk, għandha tiġi implimentata l-kura medika standard għal xokk.

Inibituri

Il-formazzjoni ta' antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri) lil fattur VIII hija kumplikazzjoni magħrufa fil-ġestjoni ta' individwi b'emofilja A. Dawn l-inibituri huma normalment immunoglobulini IgG diretti lejn l-attività prokoagulanti tal-fattur VIII, li jiġu kwantifikati f'Unitajiet Bethesda (BU) għal kull ml ta' plazma billi tintuża l-analiżi modifikata (modified assay). Ir-riskju tal-iżvilupp ta' inibituri huwa kkorrelat mas-severità tal-marda, kif ukoll mal-esponiment għall-fattur VIII, fejn dan ir-riskju huwa l-ogħla fi żmien l-ewwel 20 jum tal-esponiment. F'każijiet rari, inibituri jistgħu jiżviluppaw wara l-ewwel 100 jum tal-esponiment.

Każijiet ta' inibituri rikorrenti (titru baxx) ġew osservati wara li pazjenti nbidlitilhom it-terapija minn prodott li fih fattur VIII għal iehor wara li ġew ikkurati qabel b'aktar minn 100 jum ta' esponiment

u kellhom storja preċedenti ta' żvilupp ta' inibituri. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kwalunkwe bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti milli minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali, il-pazjenti kollha kkurati bi prodotti li fihom fattur tal-koagulazzjoni VIII għandhom ikunu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju. Jekk il-livelli tal-plażma mistennija tal-attività tal-fattur VIII ma jintlahqux, jew jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata b'doża xierqa, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur tal-fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, terapija tal-fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għandhom jiġu kkunsidrati opzjonijiet terapewtiċi oħrajn. Il-ġestjoni ta' pazjenti b'hal dawn għandha titmexxa minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' emofilja u b'inibituri tal-fattur VIII.

Kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter fil-kura

Jekk it-tagħmir għal aċċess venuż ċentrali (CVAD) hu mehtieg, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD li jinkludu infezzjonijiet lokali, batteremija u trombozi fis-sit tal-kateter, għandhom jiġu kkunsidrati.

Konsiderazzjonijiet marbuta mas-sustanza mhux attiva

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg sodium f'kull kunjett ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rrakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Huwa rrakkomandat hafna li kull darba li ADVATE jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinżamm rabta bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika:

It-twissijiet u l-prekawzzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' ADVATE jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Ma sarux studji fuq ir-riproduzzjoni tal-annimali b'fattur VIII. Minhabba każijiet rari ta' emofilja A fin-nisa, esperjenza li tirrigwarda l-użu ta' fattur VIII waqt it-tqala u t-treddigh mhix disponibbli. Għaldaqstant, il-fattur VIII m'għandux jintuża waqt it-tqala u t-treddigh għajr biss meta ikun hemm bżonn ċar għalih.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

ADVATE ma jaffettwax il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Studji kliniċi b'ADVATE inkludew 418-il individwu b'għallinqas espożizzjoni waħda għal ADVATE li b'kollox irrapportaw 93 reazzjoni avversa għall-mediċina (ADRs). L-ADRs li sehhew fl-akbar frekwenza kienu l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti għal fattur VIII (impedituri), ugiġi ta' ras u deni.

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal mediċina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organu Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Komuni
	Edima periferali	Mhux komuni
	Ugħiġ fis-sider	Mhux komuni
	Skumdità fis-sider	Mhux komuni
	Tertir	Mhux komuni
	Sensazzjoni ta' anormalità	Mhux komuni
	Ematoma fis-sit tat-titqib tal-vażi	Mhux komuni
	Għeja kbira	Mhux magħrufa
	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Mhux magħrufa
	Telqa	Mhux magħrufa
Investigazzjonijiet	Għadd miżjud ta' Monoċiti	Mhux komuni
	Tnaqqis fil-livell ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni ^b	Mhux komuni
	Ematokrit imnaqqas	Mhux komuni
	Test tal-laboratorju abnormali	Mhux komuni
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Kumplikazzjonijiet wara l-proċedura	Mhux komuni
	Emorragija wara l-proċedura	Mhux komuni
	Reazzjoni fil-post tal-proċedura	Mhux komuni

- a) Ikkalkulati msejjes fuq in-numru totali ta' pazjenti li rċievew ADVATE (418).
- b) It-tnaqqis mhux mistenni fil-livelli ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni sehh f'pazjent wiehed waqt infużjoni kontinwa ta' ADVATE wara l-kirurġija (ġranet ta' wara l-operazzjoni 10-14). L-emostażi nżammet f'kull waqt matul dan il-perijodu u kemm il-livelli ta' fattur VIII fil-plażma kif ukoll ir-rati ta' eliminazzjoni ġew lura għal-livelli normali sal-15-il jum ta' wara l-operazzjoni. L-analizi fuq l-impeditur tal-fattur VIII li saru wara li tlestiet l-infużjoni kontinwa u meta ntemm l-istudju tat riżultat negattiv.
- c) ADR spjegati fis-sezzjoni ta' hawn taht.
- d) Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodotti kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel, PUPs = pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

ADRs speċifiċi għal residwi mill-proċess tal-manifattura

Mill-229 pazjent ikkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-proteina taċ-ċellula tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO), 3 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti fit-tajters, 4 urew qċaċet sostenuti jew ponot għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn, iżda l-ebda sintomu kliniku. Mill-229 pazjent kkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-IgG tal-ġrieden, 10 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti, 2 urew qċċata sostnuta jew ponta għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn. Erbgħa minn dawn il-pazjenti rrapportaw episodji iżolati ta' urtikarja, ħakk, raxx, u livelli daqsxejn għoljin ta' eosinofil fost espożizzjonijiet ripetuti għall-prodott studjat.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet tat-tip allergiku jinkludu anafilassi u deħru permezz ta' sturdament, parestesiji, raxx, fwawar, nefha fil-wiċċ, urtikarja, u ħakk.

Popolazzjoni pedjatrika

Minbarra l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu kkurati qabel (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, l-ebda differenzi speċifiċi għall-età ma ġew osservati fl-ADRs fl-istudji kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman ma ġie rrapportat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiemorraġiċi: fattur VIII tal-koagulazzjoni tad-demem. Kodiċi ATC: B02BD02.

Il-fattur VIII/kumpless tal-Fattur von Willebrand jikkonsisti f'żewġ molekuli (fattur VIII u l-fattur von Willebrand) b'funzjonijiet fiżjoloġiċi differenti. ADVATE fih il-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti (octocog alfa), glikoproteina li hi bijoloġikament ekwivalenti għal glikoproteina ta' fattur VIII li tinsab fil-plażma tal-bniedem.

Octocog alfa hija glikoproteina li tikkonsisti f'2,332 aċidu amminiku b'piż molekulari ta' madwar 280 kD. Meta jingħata b'infużjoni għo pazjent b'emofilja, octocog alfa jorbot mal-fattur endoġenu von Willebrand fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent. Il-fattur VIII attivatt jahdem bħala Ko-fattur għall-Fattur IX attivatt, jaċċellera l-bdil ta' Fattur X għal Fattur X attivatt. Il-Fattur X attivatt jaqleb il-protrombina fi trombina. It-trombina mbagħad tibdel il-fibrinogen f'fibrin u jista' jinholq embolu. L-emofilja A hija marda ereditarja fil-koagulazzjoni tad-demem marbuta mas-sess li hija kkawżata minn livelli mnaqqsin fl-attività tal-fattur VIII u tirriżulta f'emorraġija abbondanti għal għol-gogi, il-muskoli jew organi interni, jew b'mod naturali jew bħala riżultat ta' trawma aċċidentali jew kirurġika. Il-livelli tal-fattur VIII fil-plażma jiżiedu bit-terapija ta' sostituzzjoni, u b'hekk jippermettu korrezzjoni temporanja għan-nuqqas tal-fattur u l-korrezzjoni tat-tendenza għal fsada.

Ingabret dejta dwar l-Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'impedituri. Fis-sottostudju ta' studju 060103 dwar PUPs, kura ITI fi 11-il PUP kienu dokumentati. Saret evalwazzjoni retrospettiva taċ-chart għal 30 individwu pedjatriku fuq ITI (fi studju 060703). Reġistru prospettiv mingħajr intervent (PASS-INT-004) iddokumenta ITI f'44 individwu adult pedjatriku li 36 minnhom lestew it-terapija ta' ITI. Id-dejta turi li tista' tinkiseb it-tolleranza immuni.

Fi studju 060201, żewġ skemi ta' kura bi profilassi fit-tul tqabblu fi 53 PTPs: skeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika individwalizzata (fil-medda ta' 20 sa 80 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem f'intervalli ta' 72 ± 6 sigħat, $n=23$) bi skeda ta' dożaġġ profilattika standard (20 sa 40 IU/kg kull 48 ± 6 sigħat, $n=30$). L-iskeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika (skont formula speċifika) ġiet immirata sabiex iżomm livelli minimi tal-fattur VIII $\geq 1\%$ fl-intervall ta' bejn doża u oħra ta' 72 siegħa. Id-dejta minn dan l-istudju turi li ż-żewġ skedi ta' dożaġġ profilattiki huma komparabbli fir-rigward tat-tnaqqis tar-rata ta' fsada.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'ADVATE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) f'“Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) li żviluppaw impedituri għal fattur VIII” u “kura u profilassi ta' fsada f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali)”. (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-istudji farmakokinetiċi kollha b'ADVATE saru f'pazjenti li kienu trattati qabel għal emofilja A severa jew moderatament severa (linja bażi ta' riferiment ta' fattur VIII $\leq 2\%$). L-analiżi tal-kampjuni tal-plażma tmexxew f'laboratorju ċentrali permezz ta' analiżi tat-tagħqid tad-demem f'fażi waħda.

Total ta' 195 individwu b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi $< 1\%$) ipprovdew parametri PK li ġew inkluzi fis-sett ta' analiżi PK Skont il-Protokoll. Kategoriji ta' dawn l-analiżi għal tfal żgħar hafna (1 xahar sa < 5 snin), tfal (sentejn sa < 5 snin), tfal ikbar fl-età (5 snin sa < 12 -il sena),

adolessenti (12-il sena sa <18-il sena), u adulti (minn 18-il sena 'l fuq) intużaw biex jinghata sommarju tal-parametri PK, fejn l-età giet definita bħala l-età fil-hin ta' infużjoni PK.

Tabella 3 Sommarju tal-Parametri Farmakokinetiċi ta' ADVATE skont il-Grupp ta' Età b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi < 1%)					
Parametru (± devjazzjoni standard medja)	Tfal żgħar hafna (n=5)	Tfal (n=30)	Tfal ikbar fl-età (n=18)	Adolexxenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totali (IU*h/dl)	1362.1 ± 311.8	1180.0 ± 432.7	1506.6 ± 530.0	1317.1 ± 438.6	1538.5 ± 519.1
Irkupru Inkrimentali Aġġustat f'C _{max} (IU/dl għal kull IU/kg) ^a	2.2 ± 0.6	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.6
Half-life (h)	9.0 ± 1.5	9.6 ± 1.7	11.8 ± 3.8	12.1 ± 3.2	12.9 ± 4.3
Konċentrazzjoni Massima fil-Plasma Wara l-Infużjoni (IU/dl)	110.5 ± 30.2	90.8 ± 19.1	100.5 ± 25.6	107.6 ± 27.6	111.3 ± 27.1
Hin Medju ta' Residenza (h)	11.0 ± 2.8	12.0 ± 2.7	15.1 ± 4.7	15.0 ± 5.0	16.2 ± 6.1
Volum ta' Distribuzzjoni fi Stat Fiss (dl/kg)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2
Eliminazzjoni (ml/kg*h)	3.9 ± 0.9	4.8 ± 1.5	3.8 ± 1.5	4.1 ± 1.0	3.6 ± 1.2

^a) Ikkalkulat bħala (C_{max} - Fattur VIII tal-linja bażi) diviż bid-doża f'IU/kg, fejn C_{max} huwa l-kejl tal-Fattur VIII wara l-infużjoni massimali.

Is-sigurtà u l-effikaċja emostatika ta' ADVATE fil-popolazzjoni pedjatrika huma simili għal dawk ta' pazjenti adulti. L-irkupru aġġustat u l-half-life terminali (t_{1/2}) kienu madwar 20% aktar baxxi fi tfal żgħar (ta' inqas minn 6 snin) milli fl-adulti, li jista' jkun dovut parti għal volum akbar magħruf tal-plażma għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem f'pazjenti iżgħar.

Attwalment m'hemmx tagħrif farmakokinetiku disponibbli dwar ADVATE fuq pazjenti li ma kinux ġew ikkurati qabel.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku lokali u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab
Mannitol
Sodium chloride
Histidine
Trehalose
Calcium chloride
Trometamol
Polysorbate 80
Glutathione (ridott).

Solvent

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi mhallat ma' prodotti mediċinali jew solventi oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara rikostituzzjoni, minn aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 3 sigħat f'temperatura ta' 25 °C.

Matul il-ħżin tiegħu, il-prodott għandu jinzamm f'temperatura ambjentali (mhux aktar minn 25 °C) għal perjodu waħdieni li ma jaqbiżx is-6 xhur. L-aħħar tas-6 xhur tal-ħżin f'temperatura ambjentali għandu jiġi rreġistrat fuq il-kartuna tal-prodott. Il-prodott ma jistax jiġi ritornat għal ħżin fi frigġ mill-ġdid.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

ADVATE bl-istrument BAXJECT II: Żomm il-kunjett tal-prodott fil-kartuna biex tilqa' mid-dawl.

ADVATE f'sistema BAXJECT III: Żomm il-folja ssiġillata fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kemm il-kunjett bit-trab kif ukoll il-kunjett li fih 5 ml ta' solvent huma ta' ġġieg ta' tip I magħluqin b'tappijiet tal-lastku chlorobutyl jew bromobutyl. Il-prodott hu pprovdut f'wahda mill-konfigurazzjonijiet li ġejjin:

- ADVATE mal-istrument BAXJECT II: Kull pakkett fih kunjett tat-trab, kunjett li fih 5 ml solvent u strument għar-rikostituzzjoni (BAXJECT II).
- ADVATE f'sistema BAXJECT III: kull pakkett jikkonsisti minn sistema BAXJECT III lesta għall-użu f'folja ssiġillata (il-kunjett bit-trab u l-kunjett li fih 5 ml ta' solvent huma mmuntati minn qabel bis-sistema għar-rikostituzzjoni).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

ADVATE għandu jiġi amministrat ġol-vina wara rikostituzzjoni tal-prodott.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal kwalunkwe materja barranija magħmula minn frak u/jew telf fil-kulur.

Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u hielsa minn partikuli barranin. Tużax soluzzjonijiet li huma mċajpra jew li għandhom depożiti.

- Biex jingħata hija meħtieġa siringa *luer-lock*.
- Uża fi żmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni.
- Tpoġġix il-preparazzjoni fil-frigġ wara r-rikostituzzjoni.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Rikostituzzjoni bl-istrument BAXJECT II

- Ghar-rikostituzzjoni uża biss l-ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet u l-istrument għar-rikostituzzjoni pprovduti fil-pakkett.
 - Tużax jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili tiegħu jew il-pakkett tiegħu jkunu bil-ħsara jew juru xi sinjal ta' tahsir.
 - Teknika Asettika għandha tintuża
1. Jekk il-prodott maħzun kien fil-frigġ, hu kemm l-ADVATE (trab) u l-kunjetti tas-solvent minn ġol-frigġ u hallihom jilhq u t-temperatura tal-kamra (bejn 15 °C u 25 °C).
 2. Aħsel idejk sew billi tuża s-sapun u l-ilma fietel.
 3. Nehhi t-tappijiet mill-kunjetti tat-trab u tas-solvent.
 4. Naddaf it-tappijiet bil-ġbajjar tal-alkohol. Qieghed il-kunjetti fuq wiċċ ċatt u nadif.
 5. Iftaħ il-pakkett tal-istrument BAXJECT II billi tqaxxar l-ghatu tal-karta minghajr ma tmiss gewwa (Fig. a). Tnehhix l-istrument mill-pakkett. M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili jew il-pakkett ikunu bil-ħsara jew juru sinjali ta' tahsir.
 6. Aqleb il-pakkett u dahhal il-ponta iebsa tal-plastik got-tapp tas-solvent. Aqbad il-pakkett mit-tarf tiegħu u iġbed il-pakkett minn fuq BAXJECT II (Fig. b). Tnehhix it-tapp il-blu mill-istrument BAXJECT II.
 7. Għal rikostituzzjoni għandhom jintużaw biss l-ilma sterilizzat għal injezzjonijiet u t-tagħmir ta' rikostituzzjoni fil-pakkett biss. B' BAXJECT II imwahhal mal-kunjett tas-solvent, aqleb is-sistema sabiex il-kunjett tas-solvent tkun fuq l-istrument. Dahhal il-ponta bajda tal-plastik got-tapp ta' ADVATE trab. Il-vakwu jiġbed is-solvent ġol-kunjett b' ADVATE trab (Fig. ċ).
 8. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jkun inhall. Aċċerta ruhek li l-ADVATE trab ikun inhall kompletament, inkella mhux is-sustanza rikostitwita kollha tghaddi mill-filtru tal-istrument. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'anqas minn minuta). Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara u hielsa minn partikuli barranin.

Fig. a

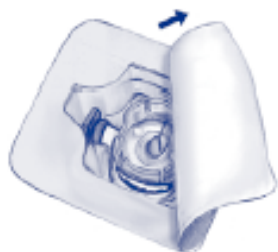


Fig. b

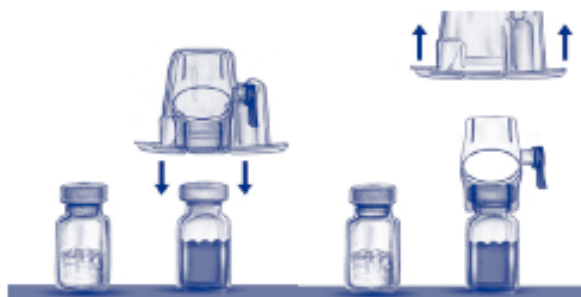


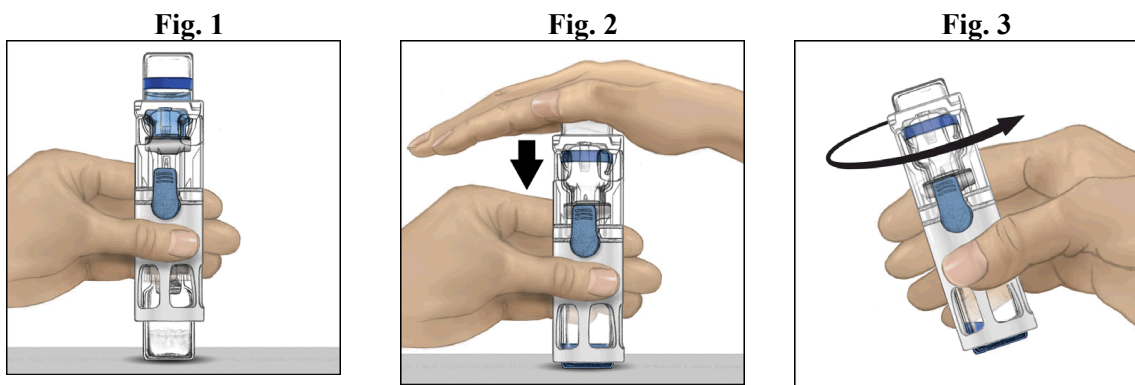
Fig. ċ



Rikostituzzjoni bis-sistema BAXJECT III

- Tużax jekk l-ghatu ma jkunx kompletament issigillat fuq il-folja.
1. Jekk il-prodott ikun għadu maħzun fi frigġ, hu l-folja ssiġillata (li fiha l-kunjetti bit-trab u s-solvent immuntati minn qabel mas-sistema għar-rikostituzzjoni) mill-frigġ u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (bejn 15°C u 25°C).
 2. Aħsel idejk bir-reqqa billi tuża sapun u ilma šhun.
 3. Iftaħ il-pakkett ta' ADVATE billi tqaxxar l-ghatu. Nehhi s-sistema BAXJECT III minn ġol-folja.
 4. Poġġi l-ADVATE fuq wiċċ ċatt bil-kunjett bis-solvent fuq (Fig. 1). Il-kunjett bis-solvent fih strixxa blu. Tnehhix l-ghatu blu sakemm ma tinghatax istruzzjonijiet biex tagħmel hekk f'pass aktar tard.
 5. B'id waħda żżomm l-ADVATE fis-sistema BAXJECT III, aghfas 'l isfel b'mod sod fuq il-kunjett bis-solvent bl-id l-oħra sakemm is-sistema tkun magħfusa kompletament u s-solvent inixxi 'l isfel għal ġol-kunjett ta' ADVATE (Fig. 2). Tmejilx is-sistema sakemm it-trasferiment ikun komplut.
 6. Ivverifika li t-trasferiment tas-solvent ikun komplut. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jinhall. Aċċerta ruhek li t-trab ta' ADVATE ikun inhall kompletament, inkella mhux is-soluzzjoni rikostitwita kollha se tghaddi minn ġol-filtru tat-tagħmir. Il-prodott jinhall malajr

(normalment f'inqas minn 1 minuta). Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha materjal iehor.



Amministrazzjoni

Uża Teknika Asettika

Il-prodotti tal-medicina parenterali għandhom ikunu miflija għal xi frak qabel ma jingħataw, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara u bla kulur.

1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT II/BAXJECT III. **Tigbidx arja għal ġos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Iġbed is-soluzzjoni rikostitwita ġos-siringa billi tigbed il-plaġer lura bil-mod.
3. Aqla' s-siringa.
4. Wahhal labra farfett mas-siringa. Injetta għal ġol-vina. Is-soluzzjoni għandha tkun amministrata bil-mod, b'rata kif ikun komdu l-pazjent biha imma li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. Ir-rata tal-polz għandha titkejjel qabel u waqt l-amministrazzjoni ta' ADVATE. Jekk issehh zieda sinifikanti, it-tnaqqis tar-rata tal-amministrazzjoni jew l-interruzzjoni temporanja tal-injezzjoni normalment jippermettu li s-sintomi jisparixxu minnufih (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Marzu 2004
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ġeneralment kull kunjett fih 3000 IU ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa. ADVATE fih madwar 600 IU kull ml ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa wara r-rikostituzzjoni.

Il-qawwa (Unitajiet Internazzjonali) hi stabbilita permezz ta' assaġġ kromogeniku tal-Farmakopoeia Ewropea. L-attività speċifika ta' ADVATE hi madwar 4 520-11 300 IU/mg proteina.

Octocog alfa (il-fattur VIII ta' koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA)) huwa proteina ppurifikata li għandha 2332 aċidu aminiku. Huwa magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli tal-Ovarji ta' Hamsters Ċiniżi (CHO). Hu ippreparat mingħajr iż-żieda ta' proteina (eksogina) derivata mill-bniedem jew mill-annimali fil-proċess ta' tnissil ta' razez ċellulari, purifikazzjoni, u formulazzjoni finali.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Dan il-prodott mediċinali fih 0.45 mmol sodium (10 mg) kull kunjett.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab: Trab abjad għal offwajt li jitfarra.

Solvent: Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi ta' emorraġiji f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII). ADVATE huwa indikat f'kull grupp ta' età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'ADVATE għandha tinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-emofilja u b'appoġġ ta' risuxitazzjoni immedjatament disponibbli f'każ ta' anafilassi.

Pożoloġija

Id-doża u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni jiddependu fuq il-qawwa tan-nuqqas ta' fattur VIII, fuq il-lokazzjoni u l-firxa tal-fsada u fuq il-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

In-numru ta' unitajiet ta' fattur VIII huwa espress f'Unitajiet Internazzjonali (IU), li huma konnessi mal-istandard tal-WHO għal prodotti ta' fattur VIII. L-attività ta' fattur VIII fil-plażma hija espressa jew bħala perċentwali (imqabbel mal-plażma uman normali) jew f'IU (imqabbel mal-Istandard Internazzjonali għall-fattur VIII fil-plażma).

Unità Internazzjonali (IU) waħda tal-attività ta' fattur VIII hija ekwivalenti għal dik il-kwantità ta' fattur VIII f'1 ml ta' plazma uman normali.

Trattament mitlub

Il-kalkolu tad-doża mehtieġa ta' fattur VIII hija bbażata fuq is-sejba empirika li IU wahda ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem ittella' l-attività tal-fattur VIII fil-plażma b'2 IU/dl. Id-doża mehtieġa hija stabbilita permezz tal-formola li ġejja:

$$\text{Unitajiet Mehtieġa (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{żieda mixtieqa ta' fattur VIII (\%)} \times 0.5.$$

Jekk isehhu l-kazijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandhiex taqa' taht il-livell tal-attività fil-plażma indikat (f'% tan-normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti. It-tabella 1 li ġejja tista' tintuża bhala gwida għad-doża f'kazijiet ta' emorraġija u kirurġija:

Tabella 1 Gwida għal dożaġġ u episodji ta' emorraġija u kirurġija		
Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurġika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-doži (sighat)/dewmien tat-terapija (ġranet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-ħalq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal mill-anqas ġurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruhu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal 3 – 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabbiltà akuta jirrisolvu ruhhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-ħajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm it-theddida ttrisolvi ruħha.
Kirurġija		
<i>Minuri</i> Inkluz il-qluġh ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin), għal mill-anqas ġurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem ohra biex iżżomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).

Id-doża u l-frekwenza tal-amministrazzjoni għandhom ikunu adattati għar-reazzjoni klinika fil-każ individwali. F'ċerti ċirkostanzi (eż. Il-preżenza ta' impeditur tat-tajter baxx) jistgħu jkunu neċessarji doži akbar minn daww ikkalkolati meta tintuża l-formula.

Matul il-kors tal-kura, hija rakkomandata determinazzjoni xierqa tal-livelli tal-fattur VIII fil-plażma biex tiggwida d-doża li għandha tkun amministrata u l-frekwenza tal-injezzjonijiet ripetuti. F'każ ta' interventi kirurġiċi maġġuri b'mod partikolari, is-sorveljanza preċiża tat-terapija ta' sostituzzjoni permezz ta' analizi fuq l-attività tal-fattur VIII fil-plażma hija indispensabbli. Pazjenti individwali

jista' jkollhom reazzjoni differenti għall-fattur VIII, jilhq li livelli differenti ta' irkupru *in vivo* u juru *half lives* differenti.

Profilassi

Għal profilassi fit-tul kontra l-emorragija f'pazjenti b'emofilja A severa, id-dozi li generalment jinghataw huma 20 sa 40 IU ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-gisem f'intervalli ta' 2 jew 3 ijiem.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal trattament fuq talba, id-dożagġ f'pazjenti pedjatriki (0 sa 18-il sena) mhuwiex differenti minn dak ta' pazjenti adulti. F'pazjenti li għandhom inqas minn 6 snin, huma rrakkomandati d-dozi ta' 20 sa 50 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-gisem, 3 sa 4 drabi fil-gimgha għal terapija profilattika.

Metodu ta' kif għandu jinghata

ADVATE għandu jkun mogħti gol-vina. F'każ li għandu jinghata minn persuna li mhix professjonista tal-kura tas-saħħa, hu meħtieġ li tinghata taħriġ.

Ir-rata tal-amministrazzjoni għandha tkun stabbilita, biex tiġi żgurata l-kumdità tal-pazjent sa massimu ta' 10 ml/min.

Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur, hielsa minn frak barrani u għandha pH ta' 6.7 sa 7.3.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini tal-gurdien jew tal-ħamster.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati b'ADVATE. Il-prodott fih traċċi ta' proteini tal-gurdien u tal-ħamster. Jekk isehħu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex iwaqqfu immedjatament l-użu tal-prodott u jikkuntattjaw lit-tobba tagħhom. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu ħorriqija, urtikarja ġeneralizzata, għafis tas-sider, tharhir, pressjoni baxxa u anafilassi.

F'każ ta' xokk, għandha tiġi implimentata l-kura medika standard għal xokk.

Inibituri

Il-formazzjoni ta' antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri) lil fattur VIII hija kumplikazzjoni magħrufa fil-ġestjoni ta' individwi b'emofilja A. Dawn l-inibituri huma normalment immunoglobulini IgG diretti lejn l-attività prokoagulant tal-fattur VIII, li jiġu kwantifikati f'Unitajiet Bethesda (BU) għal kull ml ta' plazma billi tintuża l-analiżi modifikata (modified assay). Ir-riskju tal-iżvilupp ta' inibituri huwa kkorrelat mas-severità tal-marda, kif ukoll mal-esponiment għall-fattur VIII, fejn dan ir-riskju huwa l-ogħla fi żmien l-ewwel 20 jum tal-esponiment. F'każijiet rari, inibituri jistgħu jiżviluppaw wara l-ewwel 100 jum tal-esponiment.

Każijiet ta' inibituri rikorrenti (titru baxx) ġew osservati wara li pazjenti nbidlitilhom it-terapija minn prodott li fih fattur VIII għal iehor wara li ġew ikkurati qabel b'aktar minn 100 jum ta' esponiment

u kellhom storja preċedenti ta' żvilupp ta' inibituri. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kwalunkwe bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti milli minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali, il-pazjenti kollha kkurati bi prodotti li fihom fattur tal-koagulazzjoni VIII għandhom ikunu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju. Jekk il-livelli tal-plażma mistennija tal-attività tal-fattur VIII ma jintlahqux, jew jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata b'doża xierqa, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur tal-fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, terapija tal-fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għandhom jiġu kkunsidrati opzjonijiet terapewtiċi oħrajn. Il-ġestjoni ta' pazjenti b'hal dawn għandha titmexxa minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' emofilja u b'inibituri tal-fattur VIII.

Kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter fil-kura

Jekk it-tagħmir għal aċċess venuż ċentrali (CVAD) hu mehtieg, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD li jinkludu infezzjonijiet lokali, batteremija u trombozi fis-sit tal-kateter, għandhom jiġu kkunsidrati.

Konsiderazzjonijiet marbuta mas-sustanza mhux attiva

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg sodium f'kull kunjett ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rrakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Huwa rrakkomandat hafna li kull darba li ADVATE jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinzamm rabta bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika:

It-twissijiet u l-prekawzzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' ADVATE jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Ma sarux studji fuq ir-riproduzzjoni tal-annimali b'fattur VIII. Minhabba każijiet rari ta' emofilja A fin-nisa, esperjenza li tirrigwarda l-użu ta' fattur VIII waqt it-tqala u t-treddigh mhix disponibbli. Għaldaqstant, il-fattur VIII m'għandux jintuza waqt it-tqala u t-treddigh għajr biss meta ikun hemm bżonn ċar għalih.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ADVATE ma jaffettwax il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Studji kliniċi b'ADVATE inkludew 418-il individwu b'għallinqas espożizzjoni waħda għal ADVATE li b'kollox irrapportaw 93 reazzjoni avversa għall-mediċina (ADRs). L-ADRs li sehhew fl-akbar frekwenza kienu l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti għal fattur VIII (impedituri), ugiġh ta' ras u deni.

Sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu angjoedema, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard, hmura fil-wiċċ, ħakk ġeneralizzat, ugiġh ta' ras, ħorriqija, pressjoni baxxa,

letargija, dardir, irrikwitezza, takikardija, għafis fuq is-sider, tagħrix, rimettar, tharhir) ġew osservati b'mod rari u fi xi każijiet jistgħu jgħallu jgħallu għal anafilassi severa (inkluz xokk).

L-iżvilupp ta' antikorpi għall-proteina tal-ġrieden u/jew tal-hamster b'reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatata jista' jiġi osservat.

L-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) jista' jsehh f'pazjenti b'emofilja A kkurati b'fattur VIII, li jinkludi b'ADVATE. Jekk isehhu tali inibituri, il-kundizzjoni sejra timmanifesta ruħha bħala rispons kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rrakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru ta' emofilja speċjalizzat.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 2 li ġejja tipprovdi l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina fi provi kliniċi u minn rappurtagġ spontanju. It-tabella hija skont il-klassifikazzjoni tal-organi tas-sistema MedDRA (SOC u Livell ta' Terminu Ppreferut).

Il-kategoriji ta' frekwenza huma mfissra skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jgħallu jgħallu l-ewwel.

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal medicina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organ Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza	Mhux komuni
	Laringite	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Inibizzjoni ta' FVIII	Mhux komuni (PTPs) ^d Komuni hafna (PUPs) ^d
	Limfangite	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni anafilattika	Mhux magħrufa
	Sensittività eċċessiva ^c	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Komuni
	Sturdament	Mhux komuni
	Indeboliment tal-memorja	Mhux komuni
	Sinkope	Mhux komuni
	Roghda	Mhux komuni
	Emigranja	Mhux komuni
	Toghma hażina	Mhux komuni
	Infjammazzjoni tal-ghajnejn	Mhux komuni
Disturbi fl-ghajnejn	Palpitazzjonijiet	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Ematoma	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Fawra tal-menopawsa	Mhux komuni
	Sfurija	Mhux komuni
	Dispnea	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Mhux komuni
	Ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome	Mhux komuni
	Nawsja	Mhux komuni
	Rimettar	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Hakk	Mhux komuni
	Raxx	Mhux komuni
	Tagħriq żejjed	Mhux komuni
	Urtikarja	Mhux komuni

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal mediċina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organu Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Komuni
	Edima periferali	Mhux komuni
	Ugħiġ fis-sider	Mhux komuni
	Skumdità fis-sider	Mhux komuni
	Tertir	Mhux komuni
	Sensazzjoni ta' anormalità	Mhux komuni
	Ematoma fis-sit tat-titqib tal-vażi	Mhux komuni
	Għeja kbira	Mhux magħrufa
	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Mhux magħrufa
	Telqa	Mhux magħrufa
Investigazzjonijiet	Għadd miżjud ta' Monoċiti	Mhux komuni
	Tnaqqis fil-livell ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni ^b	Mhux komuni
	Ematokrit imnaqqas	Mhux komuni
	Test tal-laboratorju abnormali	Mhux komuni
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Kumplikazzjonijiet wara l-proċedura	Mhux komuni
	Emorragija wara l-proċedura	Mhux komuni
	Reazzjoni fil-post tal-proċedura	Mhux komuni

- a) Ikkalkulati msejjes fuq in-numru totali ta' pazjenti li rċievew ADVATE (418).
- b) It-tnaqqis mhux mistenni fil-livelli ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni sehh f'pazjent wiehed waqt infużjoni kontinwa ta' ADVATE wara l-kirurġija (granet ta' wara l-operazzjoni 10-14). L-emostażi nżammet f'kull waqt matul dan il-perijodu u kemm il-livelli ta' fattur VIII fil-plażma kif ukoll ir-rati ta' eliminazzjoni ġew lura għal-livelli normali sal-15-il jum ta' wara l-operazzjoni. L-analizi fuq l-impeditur tal-fattur VIII li saru wara li tlestiet l-infużjoni kontinwa u meta ntemm l-istudju tat riżultat negattiv.
- c) ADR spjegati fis-sezzjoni ta' hawn taht.
- d) Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodotti kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel, PUPs = pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

ADRs speċifiċi għal residwi mill-proċess tal-manifattura

Mill-229 pazjent ikkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-proteina taċ-ċellula tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO), 3 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti fit-tajters, 4 urew qċaċet sostenuti jew ponot għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn, iżda l-ebda sintomu kliniku. Mill-229 pazjent kkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-IgG tal-ġrieden, 10 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti, 2 urew qċċata sostnuta jew ponta għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn. Erbgħa minn dawn il-pazjenti rrapportaw episodji iżolati ta' urtikarja, ħakk, raxx, u livelli daqsxejn għoljin ta' eosinofil fost espożizzjonijiet ripetuti għall-prodott studjat.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet tat-tip allergiku jinkludu anafilassi u deħru permezz ta' sturdament, parestesiji, raxx, fwawar, nefha fil-wiċċ, urtikarja, u ħakk.

Popolazzjoni pedjatrika

Minbarra l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu kkurati qabel (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, l-ebda differenzi speċifiċi għall-età ma ġew osservati fl-ADRs fl-istudji kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman ma ġie rrapportat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiemorraġiċi: fattur VIII tal-koagulazzjoni tad-demem. Kodiċi ATC: B02BD02.

Il-fattur VIII/kumpless tal-Fattur von Willebrand jikkonsisti f'żewġ molekuli (fattur VIII u l-fattur von Willebrand) b'funzjonijiet fiżjoloġiċi differenti. ADVATE fih il-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti (octocog alfa), glikoproteina li hi bijoloġikament ekwivalenti għal glikoproteina ta' fattur VIII li tinsab fil-plażma tal-bniedem.

Octocog alfa hija glikoproteina li tikkonsisti f'2,332 aċidu amminiku b'piż molekulari ta' madwar 280 kD. Meta jingħata b'infużjoni għo pazjent b'emofilja, octocog alfa jorbot mal-fattur endoġenu von Willebrand fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent. Il-fattur VIII attivatt jahdem bħala Ko-fattur għall-Fattur IX attivatt, jaċċellera l-bdil ta' Fattur X għal Fattur X attivatt. Il-Fattur X attivatt jaqleb il-protrombina fi trombina. It-trombina mbagħad tibdel il-fibrinogen f'fibrin u jista' jinholq embolu. L-emofilja A hija marda ereditarja fil-koagulazzjoni tad-demem marbuta mas-sess li hija kkawżata minn livelli mnaqqsin fl-attività tal-fattur VIII u tirriżulta f'emorraġija abbondanti għal għol-gogi, il-muskoli jew organi interni, jew b'mod naturali jew bħala riżultat ta' trawma aċċidentali jew kirurġika. Il-livelli tal-fattur VIII fil-plażma jiżiedu bit-terapija ta' sostituzzjoni, u b'hekk jippermettu korrezzjoni temporanja għan-nuqqas tal-fattur u l-korrezzjoni tat-tendenza għal fsada.

Ingabret dejta dwar l-Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'impedituri. Fis-sottostudju ta' studju 060103 dwar PUPs, kura ITI fi 11-il PUP kienu dokumentati. Saret evalwazzjoni retrospettiva taċ-chart għal 30 individwu pedjatriku fuq ITI (fi studju 060703). Reġistru prospettiv mingħajr intervent (PASS-INT-004) iddokumenta ITI f'44 individwu adult pedjatriku li 36 minnhom lestew it-terapija ta' ITI. Id-dejta turi li tista' tinkiseb it-tolleranza immuni.

Fi studju 060201, żewġ skemi ta' kura bi profilassi fit-tul tqabblu fi 53 PTPs: skeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika individwalizzata (fil-medda ta' 20 sa 80 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem f'intervalli ta' 72 ± 6 sigħat, $n=23$) bi skeda ta' dożaġġ profilattika standard (20 sa 40 IU/kg kull 48 ± 6 sigħat, $n=30$). L-iskeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika (skont formula speċifika) ġiet immirata sabiex iżomm livelli minimi tal-fattur VIII $\geq 1\%$ fl-intervall ta' bejn doża u oħra ta' 72 siegħa. Id-dejta minn dan l-istudju turi li ż-żewġ skedi ta' dożaġġ profilattiki huma komparabbli fir-rigward tat-tnaqqis tar-rata ta' fsada.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'ADVATE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) f'“Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) li żviluppaw impedituri għal fattur VIII” u “kura u profilassi ta' fsada f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali)”. (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-istudji farmakokinetiċi kollha b'ADVATE saru f'pazjenti li kienu trattati qabel għal emofilja A severa jew moderatament severa (linja bażi ta' riferiment ta' fattur VIII $\leq 2\%$). L-analiżi tal-kampjuni tal-plażma tmexxew f'laboratorju ċentrali permezz ta' analiżi tat-tagħqid tad-demem f'fażi waħda.

Total ta' 195 individwu b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi $< 1\%$) ipprovdew parametri PK li ġew inkluzi fis-sett ta' analiżi PK Skont il-Protokoll. Kategoriji ta' dawn l-analiżi għal tfal żgħar hafna (1 xahar sa < 5 snin), tfal (sentejn sa < 5 snin), tfal ikbar fl-età (5 snin sa < 12 -il sena),

adolessenti (12-il sena sa <18-il sena), u adulti (minn 18-il sena 'l fuq) intużaw biex jinghata sommarju tal-parametri PK, fejn l-età giet definita bħala l-età fil-hin ta' infużjoni PK.

Tabella 3 Sommarju tal-Parametri Farmakokinetiċi ta' ADVATE skont il-Grupp ta' Età b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi < 1%)					
Parametru (± devjazzjoni standard medja)	Tfal żghar hafna (n=5)	Tfal (n=30)	Tfal ikbar fl-età (n=18)	Adolexxenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totali (IU*h/dl)	1362.1 ± 311.8	1180.0 ± 432.7	1506.6 ± 530.0	1317.1 ± 438.6	1538.5 ± 519.1
Irkupru Inkrimentali Aġġustat f'C _{max} (IU/dl għal kull IU/kg) ^a	2.2 ± 0.6	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.6
Half-life (h)	9.0 ± 1.5	9.6 ± 1.7	11.8 ± 3.8	12.1 ± 3.2	12.9 ± 4.3
Konċentrazzjoni Massima fil-Plasma Wara l-Infużjoni (IU/dl)	110.5 ± 30.2	90.8 ± 19.1	100.5 ± 25.6	107.6 ± 27.6	111.3 ± 27.1
Hin Medju ta' Residenza (h)	11.0 ± 2.8	12.0 ± 2.7	15.1 ± 4.7	15.0 ± 5.0	16.2 ± 6.1
Volum ta' Distribuzzjoni fi Stat Fiss (dl/kg)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2
Eliminazzjoni (ml/kg*h)	3.9 ± 0.9	4.8 ± 1.5	3.8 ± 1.5	4.1 ± 1.0	3.6 ± 1.2

^{a)} Ikkalkulat bħala (C_{max} - Fattur VIII tal-linja bażi) diviż bid-doża f'IU/kg, fejn C_{max} huwa l-kejl tal-Fattur VIII wara l-infużjoni massimali.

Is-sigurtà u l-effikaċja emostatika ta' ADVATE fil-popolazzjoni pedjatrika huma simili għal dawk ta' pazjenti adulti. L-irkupru aġġustat u l-half-life terminali (t_{1/2}) kienu madwar 20% aktar baxxi fi tfal żghar (ta' inqas minn 6 snin) milli fl-adulti, li jista' jkun dovut parti għal volum akbar magħruf tal-plażma għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem f'pazjenti iżgħar.

Attwalment m'hemmx tagħrif farmakokinetiku disponibbli dwar ADVATE fuq pazjenti li ma kinux ġew ikkurati qabel.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku lokali u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab
Mannitol
Sodium chloride
Histidine
Trehalose
Calcium chloride
Trometamol
Polysorbate 80
Glutathione (ridott).

Solvent

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi mhallat ma' prodotti mediċinali jew solvents oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara rikostituzzjoni, minn aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuza minnufih. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 3 sigħat f'temperatura ta' 25 °C.

Matul il-ħżin tiegħu, il-prodott għandu jinzamm f'temperatura ambjentali (mhux aktar minn 25 °C) għal perjodu waħdieni li ma jaqbiżx is-6 xhur. L-aħħar tas-6 xhur tal-ħżin f'temperatura ambjentali għandu jiġi rreġistrat fuq il-kartuna tal-prodott. Il-prodott ma jistax jiġi ritornat għal ħżin fi friġġ mill-ġdid.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

ADVATE bl-istrument BAXJECT II: Żomm il-kunjett tal-prodott fil-kartuna biex tilqa' mid-dawl.

ADVATE f'sistema BAXJECT III: Żomm il-folja ssiġillata fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kemm il-kunjett bit-trab kif ukoll il-kunjett li fih 5 ml ta' solvent huma ta' ġġieg ta' tip I magħluqin b'tappijiet tal-lastku chlorobutyl jew bromobutyl. Il-prodott hu pprovdut f'wahda mill-konfigurazzjonijiet li ġejjin:

- ADVATE mal-istrument BAXJECT II: Kull pakkett fih kunjett tat-trab, kunjett li fih 5 ml solvent u strument għar-rikostituzzjoni (BAXJECT II).
- ADVATE f'sistema BAXJECT III: kull pakkett jikkonsisti minn sistema BAXJECT III lesta għall-użu f'folja ssiġillata (il-kunjett bit-trab u l-kunjett li fih 5 ml ta' solvent huma mmuntati minn qabel bis-sistema għar-rikostituzzjoni).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

ADVATE għandu jiġi amministrat ġol-vina wara rikostituzzjoni tal-prodott.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal kwalunkwe materja barranija magħmula minn frak u/jew telf fil-kulur.

Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u hielsa minn partikuli barranin. Tużax soluzzjonijiet li huma mċajpra jew li għandhom depożiti.

- Biex jingħata hija meħtieġa siringa *luer-lock*.
- Uża fi żmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni.
- Tpoġġix il-preparazzjoni fil-friġġ wara r-rikostituzzjoni.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Rikostituzzjoni bl-istrument BAXJECT II

- Ghar-rikostituzzjoni uża biss l-ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet u l-istrument għar-rikostituzzjoni pprovduti fil-pakkett.
 - Tużax jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili tiegħu jew il-pakkett tiegħu jkunu bil-ħsara jew juru xi sinjal ta' tahsir.
 - Teknika Asettika għandha tintuża
1. Jekk il-prodott maħzun kien fil-frigġ, hu kemm l-ADVATE (trab) u l-kunjetti tas-solvent minn ġol-frigġ u hallihom jilhq u t-temperatura tal-kamra (bejn 15 °C u 25 °C).
 2. Aħsel idejk sew billi tuża s-sapun u l-ilma fietel.
 3. Nehhi t-tappijiet mill-kunjetti tat-trab u tas-solvent.
 4. Naddaf it-tappijiet bil-ġbajjar tal-alkohol. Qieghed il-kunjetti fuq wiċċ ċatt u nadif.
 5. Iftaħ il-pakkett tal-istrument BAXJECT II billi tqaxxar l-ghatu tal-karta minghajr ma tmiss gewwa (Fig. a). Tnehhix l-istrument mill-pakkett. M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili jew il-pakkett ikunu bil-ħsara jew juru sinjali ta' tahsir.
 6. Aqleb il-pakkett u dahhal il-ponta iebsa tal-plastik got-tapp tas-solvent. Aqbad il-pakkett mit-tarf tiegħu u iġbed il-pakkett minn fuq BAXJECT II (Fig. b). Tnehhix it-tapp il-blu mill-istrument BAXJECT II.
 7. Għal rikostituzzjoni għandhom jintużaw biss l-ilma sterilizzat għal injezzjonijiet u t-tagħmir ta' rikostituzzjoni fil-pakkett biss. B' BAXJECT II imwahhal mal-kunjett tas-solvent, aqleb is-sistema sabiex il-kunjett tas-solvent tkun fuq l-istrument. Dahhal il-ponta bajda tal-plastik got-tapp ta' ADVATE trab. Il-vakwu jiġbed is-solvent ġol-kunjett b' ADVATE trab (Fig. ċ).
 8. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jkun inhall. Aċċerta ruhek li l-ADVATE trab ikun inhall kompletament, inkella mhux is-sustanza rikostitwita kollha tghaddi mill-filtru tal-istrument. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'anqas minn minuta). Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara u hielsa minn partikuli barranin.

Fig. a

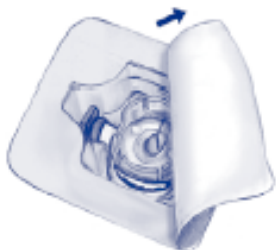


Fig. b

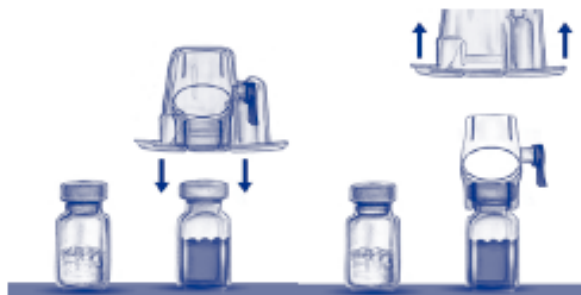


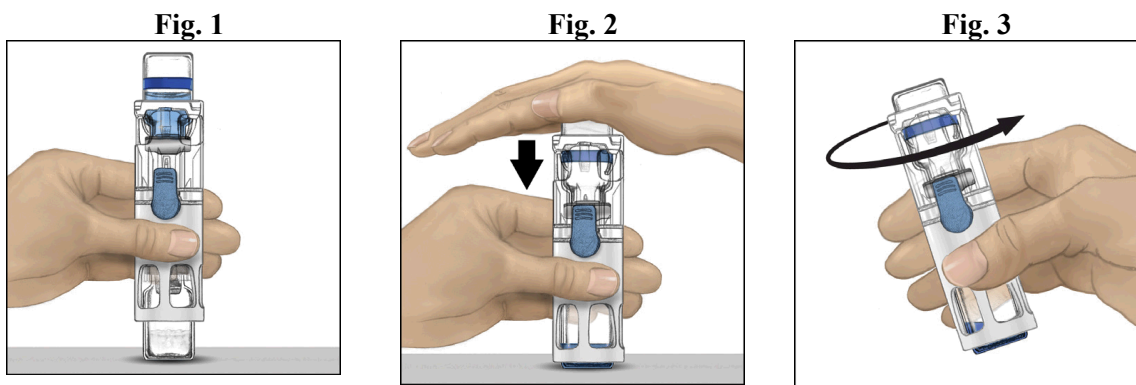
Fig. ċ



Rikostituzzjoni bis-sistema BAXJECT III

- Tużax jekk l-ghatu ma jkunx kompletament issigillat fuq il-folja.
1. Jekk il-prodott ikun għadu maħzun fi frigġ, hu l-folja ssiġillata (li fiha l-kunjetti bit-trab u s-solvent immuntati minn qabel mas-sistema għar-rikostituzzjoni) mill-frigġ u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (bejn 15°C u 25°C).
 2. Aħsel idejk bir-reqqa billi tuża sapun u ilma šhun.
 3. Iftaħ il-pakkett ta' ADVATE billi tqaxxar l-ghatu. Nehhi s-sistema BAXJECT III minn ġol-folja.
 4. Poġġi l-ADVATE fuq wiċċ ċatt bil-kunjett bis-solvent fuq (Fig. 1). Il-kunjett bis-solvent fih strixxa blu. Tnehhix l-ghatu blu sakemm ma tinghatax istruzzjonijiet biex tagħmel hekk f'pass aktar tard.
 5. B'id waħda żżomm l-ADVATE fis-sistema BAXJECT III, aghfas 'l isfel b'mod sod fuq il-kunjett bis-solvent bl-id l-oħra sakemm is-sistema tkun magħfusa kompletament u s-solvent inixxi 'l isfel għal ġol-kunjett ta' ADVATE (Fig. 2). Tmejilx is-sistema sakemm it-trasferiment ikun komplut.
 6. Ivverifika li t-trasferiment tas-solvent ikun komplut. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jinhall. Aċċerta ruhek li t-trab ta' ADVATE ikun inhall kompletament, inkella mhux is-soluzzjoni rikostitwita kollha se tghaddi minn ġol-filtru tat-tagħmir. Il-prodott jinhall malajr

(normalment f'inqas minn 1 minuta). Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha materjal ieħor.



Amministrazzjoni Uża Teknika Asettika

Il-prodotti tal-medicina parenterali għandhom ikunu miflija għal xi frak qabel ma jingħataw, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara u bla kulur.

1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT II/BAXJECT III. **Tigbidx arja għal ġos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Iġbed is-soluzzjoni rikostitwita ġos-siringa billi tigbed il-plaġer lura bil-mod.
3. Aqla' s-siringa.
4. Wahhal labra farfett mas-siringa. Injetta għal ġol-vina. Is-soluzzjoni għandha tkun amministrata bil-mod, b'rata kif ikun komdu l-pazjent biha imma li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. Ir-rata tal-polz għandha titkejjel qabel u waqt l-amministrazzjoni ta' ADVATE. Jekk issehh zieda sinifikanti, it-tnaqqis tar-rata tal-amministrazzjoni jew l-interruzzjoni temporanja tal-injezzjoni normalment jippermettu li s-sintomi jisparixxu minnufih (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Marzu 2004
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ġeneralment kull kunjett fih 250 IU ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa. ADVATE fih madwar 125 IU kull ml ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa wara r-rikostituzzjoni.

Il-qawwa (Unitajiet Internazzjonali) hi stabbilita permezz ta' assaġġ kromogeniku tal-Farmakopoeia Ewropea. L-attività speċifika ta' ADVATE hi madwar 4 520-11 300 IU/mg proteina. Octocog alfa (il-fattur VIII ta' koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA)) huwa proteina ppurifikata li għandha 2332 aċidu aminiku. Huwa magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli tal-Ovarji ta' Hamsters Ċiniżi (CHO). Hu ippreparat mingħajr iż-żieda ta' proteina (eksogina) derivata mill-bniedem jew mill-annimali fil-proċess ta' tniissil ta' razez ċellulari, purifikazzjoni, u formulazzjoni finali.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Dan il-prodott mediċinali fih 0.45 mmol sodium (10 mg) kull kunjett.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab: Trab abjad għal offwajt li jitfarra.

Solvent: Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi ta' emorraġiji f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII). ADVATE huwa indikat f'kull grupp ta' età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'ADVATE għandha tinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-emofilja u b'appoġġ ta' risuxitazzjoni immedjatament disponibbli f'każ ta' anafilassi.

Pożoloġija

Id-doża u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni jiddependu fuq il-qawwa tan-nuqqas ta' fattur VIII, fuq il-lokazzjoni u l-firxa tal-fsada u fuq il-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

In-numru ta' unitajiet ta' fattur VIII huwa espress f'Unitajiet Internazzjonali (IU), li huma konnessi mal-istandard tal-WHO għal prodotti ta' fattur VIII. L-attività ta' fattur VIII fil-plażma hija espressa jew bħala perċentwali (imqabbel mal-plażma uman normali) jew f'IU (imqabbel mal-Istandard Internazzjonali għall-fattur VIII fil-plażma).

Unità Internazzjonali (IU) waħda tal-attività ta' fattur VIII hija ekwivalenti għal dik il-kwantità ta' fattur VIII f'1 ml ta' plazma uman normali.

Trattament mitlub

Il-kalkolu tad-doża mehtieġa ta' fattur VIII hija bbażata fuq is-sejba empirika li IU wahda ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem ittella' l-attività tal-fattur VIII fil-plażma b'2 IU/dl. Id-doża mehtieġa hija stabbilita permezz tal-formola li ġejja:

$$\text{Unitajiet Mehtieġa (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{żieda mixtieqa ta' fattur VIII (\%)} \times 0.5.$$

Jekk isehhu l-kazijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandhiex taqa' taht il-livell tal-attività fil-plażma indikat (f'% tan-normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti. It-tabella 1 li ġejja tista' tintuża bhala gwida għad-doża f'kazijiet ta' emorraġija u kirurġija:

Tabella 1 Gwida għal dożaġġ u episodji ta' emorraġija u kirurġija		
Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurġika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-dożi (sighat)/dewmien tat-terapija (ġranet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-ħalq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal mill-anqas ġurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruħu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal 3 – 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabbiltà akuta jirrisolvu ruħhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-ħajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm it-theddida ttrisolvi ruħha.
Kirurġija		
<i>Minuri</i> Inkluż il-qluġh ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin), għal mill-anqas ġurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem ohra biex iżżomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).

Id-doża u l-frekwenza tal-amministrazzjoni għandhom ikunu adattati għar-reazzjoni klinika fil-każ individwali. F'ċerti ċirkostanzi (eż. Il-preżenza ta' impeditur tat-tajter baxx) jistgħu jkunu neċessarji dozi akbar minn daww ikkalkolati meta tintuża l-formola.

Matul il-kors tal-kura, hija rakkomandata determinazzjoni xierqa tal-livelli tal-fattur VIII fil-plażma biex tiggwida d-doża li għandha tkun amministrata u l-frekwenza tal-injezzjonijiet ripetuti. F'każ ta' interventi kirurġiċi maġġuri b'mod partikolari, is-sorveljanza preċiża tat-terapija ta' sostituzzjoni permezz ta' analizi fuq l-attività tal-fattur VIII fil-plażma hija indispensabbli. Pazjenti individwali

jista' jkollhom reazzjoni differenti għall-fattur VIII, jilhq li livelli differenti ta' irkupru *in vivo* u juru *half lives* differenti.

Profilassi

Għal profilassi fit-tul kontra l-emorragija f'pazjenti b'emofilja A severa, id-doži li ġeneralment jinghataw huma 20 sa 40 IU ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem f'intervalli ta' 2 jew 3 ijiem.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal trattament fuq talba, id-dożagġ f'pazjenti pedjatriki (0 sa 18-il sena) mhuwiex differenti minn dak ta' pazjenti adulti. F'pazjenti li għandhom inqas minn 6 snin, huma rrakkomandati d-doži ta' 20 sa 50 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem, 3 sa 4 drabi fil-ġimgħa għal terapija profilattika.

Metodu ta' kif għandu jinghata

ADVATE għandu jkun mogħti gol-vina. F'każ li għandu jinghata minn persuna li mhix professjonista tal-kura tas-saħħa, hu meħtieġ li tinghata taħriġ.

Ir-rata tal-amministrazzjoni għandha tkun stabbilita, biex tiġi żgurata l-kumdità tal-pazjent sa massimu ta' 10 ml/min.

Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur, hielsa minn frak barrani u għandha pH ta' 6.7 sa 7.3.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini tal-ġurdien jew tal-ħamster.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati b'ADVATE. Il-prodott fih traċċi ta' proteini tal-ġurdien u tal-ħamster. Jekk isehħu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex iwaqqfu immedjatament l-użu tal-prodott u jikkuntattjaw lit-tobba tagħhom. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu ħorriqija, urtikarja ġeneralizzata, għafis tas-sider, tharhir, pressjoni baxxa u anafilassi.

F'każ ta' xokk, għandha tiġi implimentata l-kura medika standard għal xokk.

Inibituri

Il-formazzjoni ta' antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri) lil fattur VIII hija kumplikazzjoni magħrufa fil-ġestjoni ta' individwi b'emofilja A. Dawn l-inibituri huma normalment immunoglobulini IgG diretti lejn l-attività prokoagulanti tal-fattur VIII, li jiġu kwantifikati f'Unitajiet Bethesda (BU) għal kull ml ta' plazma billi tintuża l-analiżi modifikata (modified assay). Ir-riskju tal-iżvilupp ta' inibituri huwa kkorrelat mas-severità tal-marda, kif ukoll mal-esponiment għall-fattur VIII, fejn dan ir-riskju huwa l-ogħla fi żmien l-ewwel 20 jum tal-esponiment. F'każijiet rari, inibituri jistgħu jiżviluppaw wara l-ewwel 100 jum tal-esponiment.

Każijiet ta' inibituri rikorrenti (titru baxx) ġew osservati wara li pazjenti nbidlitilhom it-terapija minn prodott li fih fattur VIII għal iehor wara li ġew ikkurati qabel b'aktar minn 100 jum ta' esponiment

u kellhom storja preċedenti ta' żvilupp ta' inibituri. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kwalunkwe bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti milli minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali, il-pazjenti kollha kkurati bi prodotti li fihom fattur tal-koagulazzjoni VIII għandhom ikunu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju. Jekk il-livelli tal-plażma mistennija tal-attività tal-fattur VIII ma jintlahqux, jew jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata b'doża xierqa, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur tal-fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, terapija tal-fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għandhom jiġu kkunsidrati opzjonijiet terapewtiċi oħrajn. Il-ġestjoni ta' pazjenti b'hal dawn għandha titmexxa minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' emofilja u b'inibituri tal-fattur VIII.

Applikazzjoni hażina ta' ADVATE

Għal ADVATE rikostitwit f'2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet sterilizzati, applikazzjoni hażina (intraarterjalment jew b'mod paravenuż) tista' twassal għal reazzjonijiet ħfief fis-sit tal-injezzjoni li jdumu ftit, b'hal tbenġil u eritema.

Kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter fil-kura

Jekk it-tagħmir għal aċċess venuż ċentrali (CVAD) hu mehtieg, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD li jinkludu infezzjonijiet lokali, batteremija u trombożi fis-sit tal-kateter, għandhom jiġu kkunsidrati.

Konsiderazzjonijiet marbuta mas-sustanza mhux attiva

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg sodium f'kull kunjett ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rrakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Huwa rrakkomandat ħafna li kull darba li ADVATE jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinżamm rabta bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika:

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' ADVATE jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Ma sarux studji fuq ir-riproduzzjoni tal-annimali b'fattur VIII. Minhabba każijiet rari ta' emofilja A fin-nisa, esperjenza li tirrigwarda l-użu ta' fattur VIII waqt it-tqala u t-treddigh mhix disponibbli. Għaldaqstant, il-fattur VIII m'għandux jintuża waqt it-tqala u t-treddigh għajr biss meta ikun hemm bżonn ċar għalih.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ADVATE ma jaffettwax il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Studji kliniċi b'ADVATE inkludew 418-il individwu b'għallinqas espożizzjoni waħda għal ADVATE li b'kollox irrapportaw 93 reazzjoni avversa għall-mediċina (ADRs). L-ADRs li sehhew

fl-akbar frekwenza kienu l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti għal fattur VIII (impedituri), uġigh ta' ras u deni.

Sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu anġjoedema, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard, hmura fil-wiċċ, ħakk ġeneralizzat, uġigh ta' ras, horriqija, pressjoni baxxa, letargija, dardir, irrikwitezza, takikardija, għafis fuq is-sider, tagħrix, rimettar, tharħir) ġew osservati b'mod rari u fi xi każijiet jistgħu jgħallu għal anafilassi severa (inkluz xokk).

L-iżvilupp ta' antikorpi għall-proteina tal-ġrieden u/jew tal-ħamster b'reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatata jista' jiġi osservat.

L-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) jista' jsehh f'pazjenti b'emofilja A kkurati b'fattur VIII, li jinkludi b'ADVATE. Jekk isehhu tali inibituri, il-kundizzjoni sejra timmanifesta ruhha bħala rispons kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rrakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru ta' emofilja speċjalizzat.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 2 li ġejja tipprovi l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina fi provi kliniċi u minn rappurtagġ spontanju. It-tabella hija skont il-klassifikazzjoni tal-organi tas-sistema MedDRA (SOC u Livell ta' Terminu Ppreferut).

Il-kategoriji ta' frekwenza huma mfissra skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal medicina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organ Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza	Mhux komuni
	Laringite	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Inibizzjoni ta' FVIII	Mhux komuni (PTPs) ^d Komuni ħafna (PUPs) ^d
	Limfangite	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni anafilattika	Mhux magħrufa
	Sensittività eċċessiva ^c	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigh ta' ras	Komuni
	Sturdament	Mhux komuni
	Indeboliment tal-memorja	Mhux komuni
	Sinkope	Mhux komuni
	Rogħda	Mhux komuni
	Emigranja	Mhux komuni
	Togħma ħażina	Mhux komuni
Disturbi fl-ġhajnejn	Infjammazzjoni tal-ġhajnejn	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjonijiet	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Ematoma	Mhux komuni
	Fawra tal-menopawsa	Mhux komuni
	Sfurija	Mhux komuni
Disturi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispnea	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Mhux komuni
	Uġigh fin-naħa ta' fuq tal-addome	Mhux komuni
	Nawsja	Mhux komuni
	Rimettar	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ħakk	Mhux komuni
	Raxx	Mhux komuni

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal mediċina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organu Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Tagħriq żejjed	Mhux komuni
	Urtikarja	Mhux komuni
	Deni	Komuni
	Edima periferali	Mhux komuni
	Ugħigh fis-sider	Mhux komuni
	Skumdità fis-sider	Mhux komuni
	Tertir	Mhux komuni
	Sensazzjoni ta' anormalità	Mhux komuni
	Ematoma fis-sit tat-titqib tal-vażi	Mhux komuni
	Għeja kbira	Mhux magħrufa
	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Mhux magħrufa
	Telqa	Mhux magħrufa
Investigazzjonijiet	Għadd miżjud ta' Monoċiti	Mhux komuni
	Tnaqqis fil-livell ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni ^b	Mhux komuni
	Ematokrit imnaqqas	Mhux komuni
	Test tal-laboratorju abnormali	Mhux komuni
Korrimment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Kumplikazzjonijiet wara l-proċedura	Mhux komuni
	Emorragija wara l-proċedura	Mhux komuni
	Reazzjoni fil-post tal-proċedura	Mhux komuni

a) Ikkalkulati msejjes fuq in-numru totali ta' pazjenti li rċievew ADVATE (418).

b) It-tnaqqis mhux mistenni fil-livelli ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni seħħ f'pazjent wiehed waqt infużjoni kontinwa ta' ADVATE wara l-kirurġija (ġranet ta' wara l-operazzjoni 10-14). L-emostażi nżammet f'kull waqt matul dan il-perijodu u kemm il-livelli ta' fattur VIII fil-plażma kif ukoll ir-rati ta' eliminazzjoni ġew lura għal-livelli normali sal-15-il jum ta' wara l-operazzjoni. L-analiżi fuq l-impeditur tal-fattur VIII li saru wara li tlestiet l-infużjoni kontinwa u meta ntemm l-istudju tat riżultat negattiv.

c) ADR spjegati fis-sezzjoni ta' hawn taht.

d) Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodotti kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel, PUPs = pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

ADRs speċifiċi għal residwi mill-proċess tal-manifattura

Mill-229 pazjent ikkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-proteina taċ-ċellula tal-ovarju tal-hamster Ċiniż (CHO), 3 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti fit-tajters, 4 urew qċaċet sostenuti jew ponot għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn, iżda l-ebda sintomu kliniku. Mill-229 pazjent kkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-IgG tal-ġrieden, 10 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti, 2 urew quċċata sostnuta jew ponta għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn. Erbgħa minn dawn il-pazjenti rrapportaw episodji iżolati ta' urtikarja, hakk, raxx, u livelli daqsxejn għoljin ta' eosinofil fost espożizzjonijiet ripetuti għall-prodott studjat.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet tat-tip allergiku jinkludu anafilassi u dehru permezz ta' sturdament, parestesiji, raxx, fwawar, nefha fil-wiċċ, urtikarja, u hakk.

Popolazzjoni pedjatrika

Minbarra l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu kkurati qabel (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, l-ebda differenzi speċifiċi għall-età ma ġew osservati fl-ADRs fl-istudji kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' **Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman ma gie rrapportat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiemorraġiċi: fattur VIII tal-koagulazzjoni tad-demm. Kodiċi ATC: B02BD02.

Il-fattur VIII/kumpless tal-Fattur von Willebrand jikkonsisti f'żewġ molekuli (fattur VIII u l-fattur von Willebrand) b'funzjonijiet fiżjoloġiċi differenti. ADVATE fih il-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti (octocog alfa), glikoproteina li hi bijoloġikament ekwivalenti għal glikoproteina ta' fattur VIII li tinsab fil-plażma tal-bniedem.

Octocog alfa hija glikoproteina li tikkonsisti f'2,332 aċidu amminiku b'piż molekulari ta' madwar 280 kD. Meta jingħata b'infużjoni go pazjent b'emofilja, octocog alfa jorbot mal-fattur endoġenu von Willebrand fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent. Il-fattur VIII attivah demm bħala Ko-fattur għall-Fattur IX attivah, jaċċellera l-bdil ta' Fattur X għal Fattur X attivah. Il-Fattur X attivah jaqleb il-protrombina fi trombina. It-trombina mbagħad tibdel il-fibrinoġen f'fibrin u jista' jinholoq embolu. L-emofilja A hija marda ereditarja fil-koagulazzjoni tad-demm marbuta mas-sess li hija kkawżata minn livelli mnaqqsin fl-attività tal-fattur VIII u tirriżulta f'emorraġija abbondanti għal ġol-ġogi, il-muskoli jew organi interni, jew b'mod naturali jew bħala riżultat ta' trawma aċċidentali jew kirurġika. Il-livelli tal-fattur VIII fil-plażma jiżdiedu bit-terapija ta' sostituzzjoni, u b'hekk jippermettu korrezzjoni temporanja għan-nuqqas tal-fattur u l-korrezzjoni tat-tendenza għal fsada.

Ingabret dejta dwar l-Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'impedituri. Fis-sottostudju ta' studju 060103 dwar PUPs, kura ITI fi 11-il PUP kienu dokumentati. Saret evalwazzjoni retrospettiva taċ-chart għal 30 individwu pedjatriku fuq ITI (fi studju 060703). Reġistru prospettiv mingħajr intervent (PASS-INT-004) iddokumenta ITI f'44 individwu adult pedjatriku li 36 minnhom lestew it-terapija ta' ITI. Id-dejta turi li tista' tinkiseb it-tolleranza immuni.

Fi studju 060201, żewġ skemi ta' kura bi profilassi fit-tul tqabblu fi 53 PTPs: skeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika individwalizzata (fil-medda ta' 20 sa 80 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem f'intervalli ta' 72 ± 6 sigħat, $n=23$) bi skeda ta' dożaġġ profilattika standard (20 sa 40 IU/kg kull 48 ± 6 sigħat, $n=30$). L-iskeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika (skont formula speċifika) ġiet immirata sabiex iżomm livelli minimi tal-fattur VIII $\geq 1\%$ fl-intervall ta' bejn doża u ohra ta' 72 siegħa. Id-dejta minn dan l-istudju turi li ż-żewġ skedi ta' dożaġġ profilattiċi huma komparabbli fir-rigward tat-tnaqqis tar-rata ta' fsada.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'ADVATE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) f'“Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) li żviluppaw impedituri għal fattur VIII” u “kura u profilassi ta' fsada f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali)”. (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-istudji farmakokinetiċi kollha b'ADVATE saru f'pazjenti li kienu trattati qabel għal emofilja A severa jew moderatament severa (linja bażi ta' riferiment ta' fattur VIII $\leq 2\%$). L-analiżi tal-kampjuni tal-plażma tmexxew f'laboratorju ċentrali permezz ta' analiżi tat-tagħqid tad-demm f'fażi waħda.

Total ta' 195 individwu b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi $< 1\%$) ipprovdew parametri PK li ġew inkluzi fis-sett ta' analiżi PK Skont il-Protokoll. Kategoriji ta' dawn l-analiżi għal tfal

żgħar hafna (1 xahar sa <sentejn), tfal (sentejn sa <5 snin), tfal ikbar fl-età (5 snin sa <12-il sena), adolexxenti (12-il sena sa <18-il sena), u adulti (minn 18-il sena 'l fuq) intużaw biex jingħata sommarju tal-parametri PK, fejn l-età giet definita bħala l-età fil-hin ta' infużjoni PK.

Tabella 3 Sommarju tal-Parametri Farmakokinetiċi ta' ADVATE skont il-Grupp ta' Età b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi < 1%)					
Parametru (± devjazzjoni standard medja)	Tfal żgħar hafna (n=5)	Tfal (n=30)	Tfal ikbar fl-età (n=18)	Adolexxenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totali (IU*h/dl)	1362.1 ± 311.8	1180.0 ± 432.7	1506.6 ± 530.0	1317.1 ± 438.6	1538.5 ± 519.1
Irkupru Inkrimentali Aġġustat f'C _{max} (IU/dl għal kull IU/kg) ^a	2.2 ± 0.6	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.6
Half-life (h)	9.0 ± 1.5	9.6 ± 1.7	11.8 ± 3.8	12.1 ± 3.2	12.9 ± 4.3
Koncentrazzjoni Massima fil-Plasma Wara l-Infużjoni (IU/dl)	110.5 ± 30.2	90.8 ± 19.1	100.5 ± 25.6	107.6 ± 27.6	111.3 ± 27.1
Hin Medju ta' Residenza (h)	11.0 ± 2.8	12.0 ± 2.7	15.1 ± 4.7	15.0 ± 5.0	16.2 ± 6.1
Volum ta' Distribuzzjoni fi Stat Fiss (dl/kg)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2
Eliminazzjoni (ml/kg*h)	3.9 ± 0.9	4.8 ± 1.5	3.8 ± 1.5	4.1 ± 1.0	3.6 ± 1.2

^{a)} Ikkalkulat bħala (C_{max} - Fattur VIII tal-linja bażi) diviż bid-doża f'IU/kg, fejn C_{max} huwa l-kejl tal-Fattur VIII wara l-infużjoni massimali.

Is-sigurtà u l-effikaċja emostatika ta' ADVATE fil-popolazzjoni pedjatrika huma simili għal dawk ta' pazjenti adulti. L-irkupru aġġustat u l-half-life terminali (t_{1/2}) kienu madwar 20% aktar baxxi fi tfal żgħar (ta' inqas minn 6 snin) milli fl-adulti, li jista' jkun dovut parti għal volum akbar magħruf tal-plażma għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem f'pazjenti iżgħar.

Attwalment m'hemmx tagħrif farmakokinetiku disponibbli dwar ADVATE fuq pazjenti li ma kinux ġew ikkurati qabel.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku lokali u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Studju dwar it-tolleranza lokali fil-fniek wera li ADVATE rikostitwit f'2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet sterilizzati għie ttollerat tajjeb wara l-ghoti ġol-vini. Hmura żgħira temporanja fis-sit minn fejn jingħata għet osservata wara applikazzjoni intraarterjali u wara għoti paravenuż. Madankollu, l-ebda tibdil istopatoloġiku avvers korrelanti ma seta' jiġi osservat li jindika n-natura temporanja ta' din l-osservazzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Mannitol

Sodium chloride

Histidine

Trehalose
Calcium chloride
Trometamol
Polysorbate 80
Glutathione (ridott).

Solvent

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi mhallat ma' prodotti mediċinali jew solventi oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara rikostituzzjoni, minn aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 3 sigħat f'temperatura ta' 25 °C.

Matul il-ħżin tiegħu, il-prodott għandu jinżamm f'temperatura ambjentali (mhux aktar minn 25 °C) għal perjodu waħdieni li ma jaqbiżx is-6 xhur. L-aħħar tas-6 xhur tal-ħżin f'temperatura ambjentali għandu jiġi rreġistrat fuq il-kartuna tal-prodott. Il-prodott ma jistax jiġi ritornat għal ħżin fi frigġ mill-ġdid.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

ADVATE bl-istrument BAXJECT II: Żomm il-kunjett tal-prodott fil-kartuna biex tilqa' mid-dawl.

ADVATE f'sistema BAXJECT III: Żomm il-folja ssiġillata fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kemm il-kunjett bit-trab kif ukoll il-kunjett li fih 2 ml ta' solvent huma ta' hġieg ta' tip I magħluqin b'tappijiet tal-lastku chlorobutyl jew bromobutyl. Il-prodott hu pprovdut f'wahda mill-konfigurazzjonijiet li ġejjin:

- ADVATE mal-istrument BAXJECT II: Kull pakkett fih kunjett tat-trab, kunjett li fih 2 ml solvent u strument għar-rikostituzzjoni (BAXJECT II).
- ADVATE f'sistema BAXJECT III: kull pakkett jikkonsisti minn sistema BAXJECT III lesta għall-użu f'folja ssiġillata (il-kunjett bit-trab u l-kunjett li fih 2 ml ta' solvent huma mmuntati minn qabel bis-sistema għar-rikostituzzjoni).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

ADVATE għandu jiġi amministrat ġol-vina wara rikostituzzjoni tal-prodott.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal kwalunkwe materja barranija magħmula minn frak u/jew telf fil-kulur.

Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u hielsa minn partikuli barranin. Tużax soluzzjonijiet li huma mċajpra jew li għandhom depożiti.

- Biex jingħata hija meħtieġa siringa *luer-lock*.

- Uża fi żmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni.
- Tpoġġix il-preparazzjoni fil-frigġ wara r-rikostituzzjoni.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Rikostituzzjoni bl-istrument BAXJECT II

- Għar-rikostituzzjoni uża biss l-ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet u l-istrument għar-rikostituzzjoni pprovduti fil-pakkett.
 - Tużax jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili tiegħu jew il-pakkett tiegħu jkun bil-ħsara jew juru xi sinjal ta' taħsir.
 - Teknika Asettika għandha tintuża
1. Jekk il-prodott maħżun kien fil-frigġ, hu kemm l-ADVATE (trab) u l-kunjetti tas-solvent minn għol-frigġ u hallihom jilhqg t-temperatura tal-kamra (bejn 15 °C u 25 °C).
 2. Aħsel idejk sew billi tuża s-sapun u l-ilma fietel.
 3. Nehhi t-tappijiet mill-kunjetti tat-trab u tas-solvent.
 4. Naddaf it-tappijiet bil-ġbajjar tal-alkohol. Qiegħed il-kunjetti fuq wiċċ ċatt u nadif.
 5. Iftaħ il-pakkett tal-istrument BAXJECT II billi tqaxxar l-għatu tal-karta mingħajr ma tmiss gewwa (Fig. a). Tnehhix l-istrument mill-pakkett. M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili jew il-pakkett ikun bil-ħsara jew juru sinjali ta' taħsir.
 6. Aqleb il-pakkett u dahhal il-ponta iebsa tal-plastik got-tapp tas-solvent. Aqbad il-pakkett mit-tarf tiegħu u iġbed il-pakkett minn fuq BAXJECT II (Fig. b). Tnehhix it-tapp il-blu mill-istrument BAXJECT II.
 7. Għal rikostituzzjoni għandhom jintużaw biss l-ilma sterilizzat għal injezzjonijiet u t-tagħmir ta' rikostituzzjoni fil-pakkett biss. B' BAXJECT II imwahhal mal-kunjett tas-solvent, aqleb is-sistema sabiex il-kunjett tas-solvent tkun fuq l-istrument. Dahhal il-ponta bajda tal-plastik got-tapp ta' ADVATE trab. Il-vakwu jiġbed is-solvent għol-kunjett b' ADVATE trab (Fig. ċ).
 8. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jkun inhall. Aċċerta ruhek li l-ADVATE trab ikun inhall kompletament, inkella mhux is-sustanza rikostitwita kollha tgħaddi mill-filtru tal-istrument. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'anqas minn minuta). Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara u hielsa minn partikuli barranin.

Fig. a

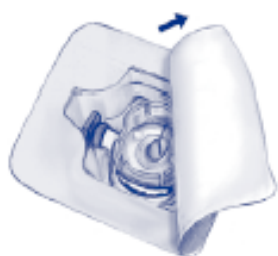


Fig. b



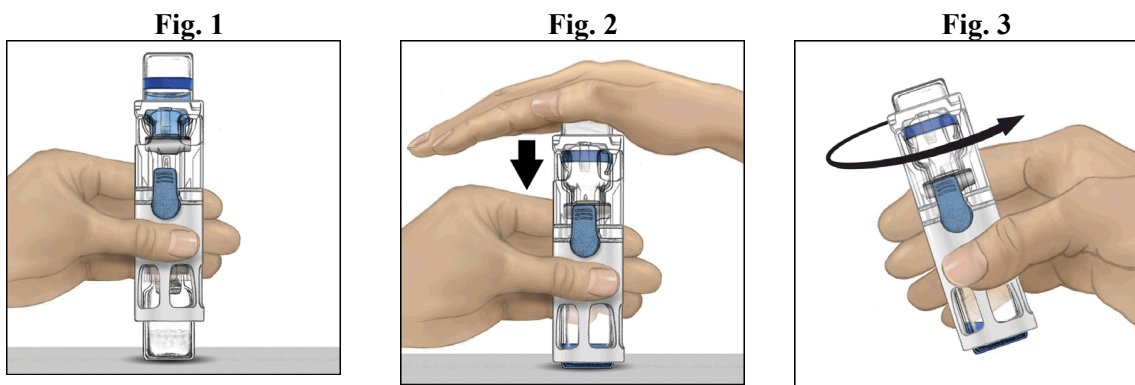
Fig. ċ



Rikostituzzjoni bis-sistema BAXJECT III

- Tużax jekk l-għatu ma jkunx kompletament issiġillat fuq il-folja.
1. Jekk il-prodott ikun għadu maħżun fi frigġ, hu l-folja ssiġillata (li fiha l-kunjetti bit-trab u s-solvent immuntati minn qabel mas-sistema għar-rikostituzzjoni) mill-frigġ u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (bejn 15°C u 25°C).
 2. Aħsel idejk bir-reqqa billi tuża sapun u ilma shun.
 3. Iftaħ il-pakkett ta' ADVATE billi tqaxxar l-għatu. Nehhi s-sistema BAXJECT III minn għol-folja.
 4. Poġġi l-ADVATE fuq wiċċ ċatt bil-kunjett bis-solvent fuq (Fig. 1). Il-kunjett bis-solvent fih strixxa blu. Tnehhix l-għatu blu sakemm ma tinghatax istruzzjonijiet biex tagħmel hekk f'pass aktar tard.

5. B'id wahda zzomm l-ADVATE fis-sistema BAXJECT III, aghfas 'l isfel b'mod sod fuq il-kunjett bis-solvent bl-id l-oħra sakemm is-sistema tkun maghfusa kompletament u s-solvent inixxi 'l isfel għal ġol-kunjett ta' ADVATE (Fig. 2). Tmejjilx is-sistema sakemm it-trasferiment ikun komplut.
6. Ivverifika li t-trasferiment tas-solvent ikun komplut. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jinhall. Aċċerta ruhek li t-trab ta' ADVATE ikun inhall kompletament, inkella mhux is-soluzzjoni rikostitwita kollha se tgħaddi minn ġol-filtru tat-tagħmir. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'inqas minn 1 minuta). Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha materjal ieħor.



Amministrazzjoni Uża Teknika Asettika

Il-prodotti tal-medicina parenterali għandhom ikunu miflija għal xi frak qabel ma jingħataw, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara u bla kulur.

1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT II/BAXJECT III. **Tigbidx arja għal ġos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Iġbed is-soluzzjoni rikostitwita ġos-siringa billi tigbed il-plaġer lura bil-mod.
3. Aqla' s-siringa.
4. Wahhal labra farfett mas-siringa. Injetta għal ġol-vina. Is-soluzzjoni għandha tkun amministrata bil-mod, b'rata kif ikun komdu l-pazjent biha imma li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. Ir-rata tal-polz għandha titkejjel qabel u waqt l-amministrazzjoni ta' ADVATE. Jekk issehh zieda sinifikanti, it-tnaqqis tar-rata tal-amministrazzjoni jew l-interruzzjoni temporanja tal-injezzjoni normalment jippermettu li s-sintomi jisparixxu minnufih (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Marzu 2004

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ġeneralment kull kunjett fih 500 IU ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa. ADVATE fih madwar 250 IU kull ml ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa wara r-rikostituzzjoni.

Il-qawwa (Unitajiet Internazzjonali) hi stabbilita permezz ta' assaġġ kromogeniku tal-Farmakopoeia Ewropea. L-attività speċifika ta' ADVATE hi madwar 4 520-11 300 IU/mg proteina.

Octocog alfa (il-fattur VIII ta' koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA)) huwa proteina ppurifikata li għandha 2332 aċidu aminiku. Huwa magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli tal-Ovarji ta' Hamsters Ċiniżi (CHO). Hu ippreparat mingħajr iż-żieda ta' proteina (eksogina) derivata mill-bniedem jew mill-annimali fil-proċess ta' tnissil ta' razez ċellulari, purifikazzjoni, u formulazzjoni finali.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Dan il-prodott mediċinali fih 0.45 mmol sodium (10 mg) kull kunjett.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab: Trab abjad għal offwajt li jitfarra.

Solvent: Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi ta' emorraġiji f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII). ADVATE huwa indikat f'kull grupp ta' età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'ADVATE għandha tinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-emofilja u b'appoġġ ta' risuxitazzjoni immedjatament disponibbli f'każ ta' anafilassi.

Pożoloġija

Id-doża u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni jiddependu fuq il-qawwa tan-nuqqas ta' fattur VIII, fuq il-lokazzjoni u l-firxa tal-fsada u fuq il-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

In-numru ta' unitajiet ta' fattur VIII huwa espress f'Unitajiet Internazzjonali (IU), li huma konnessi mal-istandard tal-WHO għal prodotti ta' fattur VIII. L-attività ta' fattur VIII fil-plażma hija espressa jew bħala perċentwali (imqabbel mal-plażma uman normali) jew f'IU (imqabbel mal-Istandard Internazzjonali għall-fattur VIII fil-plażma).

Unità Internazzjonali (IU) waħda tal-attività ta' fattur VIII hija ekwivalenti għal dik il-kwantità ta' fattur VIII f'1 ml ta' plazma uman normali.

Trattament mitlub

Il-kalkolu tad-doża mehtieġa ta' fattur VIII hija bbażata fuq is-sejba empirika li IU wahda ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem ittella' l-attività tal-fattur VIII fil-plażma b'2 IU/dl. Id-doża mehtieġa hija stabbilita permezz tal-formola li ġejja:

$$\text{Unitajiet Mehtieġa (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{żieda mixtieqa ta' fattur VIII (\%)} \times 0.5.$$

Jekk isehhu l-kazijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandhiex taqa' taht il-livell tal-attività fil-plażma indikat (f'% tan-normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti. It-tabella 1 li ġejja tista' tintuża bhala gwida għad-doża f'kazijiet ta' emorraġija u kirurġija:

Tabella 1 Gwida għal dożaġġ u episodji ta' emorraġija u kirurġija		
Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurġika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-dożi (sighat)/dewmien tat-terapija (ġranet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-halq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal mill-anqas ġurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruhu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal 3 – 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabbiltà akuta jirrisolvu ruhhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-ħajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm it-theddida tirrisolvi ruħha.
Kirurġija		
<i>Minuri</i> Inkluż il-qluġh ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin), għal mill-anqas ġurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem ohra biex iżżomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).

Id-doża u l-frekwenza tal-amministrazzjoni għandhom ikunu adattati għar-reazzjoni klinika fil-każ individwali. F'ċerti ċirkostanzi (eż. Il-preżenza ta' impeditur tat-tajter baxx) jistgħu jkunu neċessarji dozi akbar minn daww ikkalkolati meta tintuża l-formola.

Matul il-kors tal-kura, hija rakkomandata determinazzjoni xierqa tal-livelli tal-fattur VIII fil-plażma biex tiggwida d-doża li għandha tkun amministrata u l-frekwenza tal-injezzjonijiet ripetuti. F'każ ta' interventi kirurġiċi maġġuri b'mod partikolari, is-sorveljanza preċiża tat-terapija ta' sostituzzjoni

permezz ta' analizi fuq l-attività tal-fattur VIII fil-plażma hija indispensabbli. Pazjenti individwali jista' jkollhom reazzjoni differenti għall-fattur VIII, jilhqqu livelli differenti ta' irkupru *in vivo* u juru *half lives* differenti.

Profilassi

Għal profilassi fit-tul kontra l-emorraġġja f'pazjenti b'emofilja A severa, id-dożi li ġeneralment jinghataw huma 20 sa 40 IU ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem f'intervalli ta' 2 jew 3 ijiem.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal trattament fuq talba, id-dożaġġ f'pazjenti pedjatriċi (0 sa 18-il sena) mhuwiex differenti minn dak ta' pazjenti adulti. F'pazjenti li għandhom inqas minn 6 snin, huma rrakkomandati d-dożi ta' 20 sa 50 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem, 3 sa 4 drabi fil-ġimgħa għal terapija profilattika.

Metodu ta' kif għandu jinghata

ADVATE għandu jkun mogħti gol-vina. F'każ li għandu jinghata minn persuna li mhix professjonista tal-kura tas-saħħa, hu meħtieġ li tinghata taħriġ.

Ir-rata tal-amministrazzjoni għandha tkun stabbilita, biex tigi żgurata l-kumdità tal-pazjent sa massimu ta' 10 ml/min.

Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur, ħielsa minn frak barrani u għandha pH ta' 6.7 sa 7.3.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini tal-ġurdien jew tal-ħamster.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati b'ADVATE. Il-prodott fiħ traċċi ta' proteini tal-ġurdien u tal-ħamster. Jekk isehħu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex iwaqqfu immedjatament l-użu tal-prodott u jikkuntattjaw lit-tobba tagħhom. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu ħorriqja, urtikarja ġeneralizzata, għafis tas-sider, tharhir, pressjoni baxxa u anafilassi.

F'każ ta' xokk, għandha tigi implimentata l-kura medika standard għal xokk.

Inibituri

Il-formazzjoni ta' antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri) lil fattur VIII hija kumplikazzjoni magħrufa fil-ġestjoni ta' individwi b'emofilja A. Dawn l-inibituri huma normalment immunoglobulini IgG diretti lejn l-attività prokoagulanti tal-fattur VIII, li jiġu kwantifikati f'Unitajiet Bethesda (BU) għal kull ml ta' plażma billi tintuża l-analizi modifikata (modified assay). Ir-riskju tal-iżvilupp ta' inibituri huwa kkorrelat mas-severità tal-marda, kif ukoll mal-esponiment għall-fattur VIII, fejn dan ir-riskju huwa l-ogħla fi żmien l-ewwel 20 jum tal-esponiment. F'każijiet rari, inibituri jistgħu jiżviluppaw wara l-ewwel 100 jum tal-esponiment.

Każijiet ta' inibituri rikorrenti (titru baxx) ġew osservati wara li pazjenti nbidlitilhom it-terapija minn prodott li fih fattur VIII għal iehor wara li ġew ikkurati qabel b'aktar minn 100 jum ta' esponiment u kellhom storja preċedenti ta' żvilupp ta' inibituri. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kwalunkwe bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti milli minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali, il-pazjenti kollha kkurati bi prodotti li fihom fattur tal-koagulazzjoni VIII għandhom ikunu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju. Jekk il-livelli tal-plażma mistennija tal-attività tal-fattur VIII ma jintlahqux, jew jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata b'doża xierqa, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur tal-fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, terapija tal-fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għandhom jiġu kkunsidrati opzjonijiet terapewtiċi oħrajn. Il-ġestjoni ta' pazjenti bħal dawn għandha titmexxa minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' emofilja u b'inibituri tal-fattur VIII.

Applikazzjoni hażina ta' ADVATE

Għal ADVATE rikostitwit f'2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet sterilizzati, applikazzjoni hażina (intraarterjalment jew b'mod paravenuż) tista' twassal għal reazzjonijiet ħfief fis-sit tal-injezzjoni li jdumu ftit, bħal tbengi u eritema.

Kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter fil-kura

Jekk it-tagħmir għal aċċess venuż ċentrali (CVAD) hu mehtieg, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD li jinkludu infezzjonijiet lokali, batteremija u trombożi fis-sit tal-kateter, għandhom jiġu kkunsidrati.

Konsiderazzjonijiet marbuta mas-sustanza mhux attiva

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg sodium f'kull kunjett ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rrakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Huwa rrakkomandat hafna li kull darba li ADVATE jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinżamm rabta bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika:

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' ADVATE jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Ma sarux studji fuq ir-riproduzzjoni tal-annimali b'fattur VIII. Minhabba każijiet rari ta' emofilja A fin-nisa, esperjenza li tirrigwarda l-użu ta' fattur VIII waqt it-tqala u t-treddigh mhix disponibbli. Għaldaqstant, il-fattur VIII m'għandux jintuża waqt it-tqala u t-treddigh għajr biss meta ikun hemm bżonn ċar għalih.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ADVATE ma jaffettwax il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Studji kliniċi b'ADVATE inkludew 418-il individwu b'għallinqas espożizzjoni waħda għal ADVATE li b'kollox irrapportaw 93 reazzjoni avversa għall-medicina (ADRs). L-ADRs li sehhew fl-akbar frekwenza kienu l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti għal fattur VIII (impedituri), ugiġh ta' ras u deni.

Sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu angjoedema, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard, hmura fil-wieċ, hakk ġeneralizzat, ugiġh ta' ras, horriqija, pressjoni baxxa, letargija, dardir, irrikwitezza, takikardija, għafis fuq is-sider, tagħrix, rimettar, tharhir) ġew osservati b'mod rari u fi xi każijiet jistgħu jgħallaw jawnzaw għal anafilassi severa (inkluz xokk).

L-iżvilupp ta' antikorpi għall-proteina tal-ġrieden u/jew tal-hamster b'reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatata jista' jiġi osservat.

L-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) jista' jsehh f'pazjenti b'emofilja A kkurati b'fattur VIII, li jinkludi b'ADVATE. Jekk isehhu tali inibituri, il-kundizzjoni se jra timmanifesta ruhha bħala rispons kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rrakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru ta' emofilja speċjalizzat.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 2 li ġejja tipprova l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina fi provi kliniċi u minn rappurtaġġ spontanju. It-tabella hija skont il-klassifikazzjoni tal-organi tas-sistema MedDRA (SOC u Livell ta' Terminu Ppreferut).

Il-kategoriji ta' frekwenza huma mfissra skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal medicina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza	Mhux komuni
	Laringite	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Inibizzjoni ta' FVIII	Mhux komuni (PTPs) ^d Komuni hafna (PUPs) ^d
	Limfangite	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni anafilattika	Mhux magħrufa
	Sensittività eċċessiva ^c	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugiġh ta' ras	Komuni
	Sturdament	Mhux komuni
	Indeboliment tal-memorja	Mhux komuni
	Sinkope	Mhux komuni
	Rogħda	Mhux komuni
	Emigranja	Mhux komuni
	Togħma hażina	Mhux komuni
Disturbi fl-għajnejn	Infjammazzjoni tal-għajnejn	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjonijiet	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Ematoma	Mhux komuni
	Fawra tal-menopawsa	Mhux komuni
	Sfurija	Mhux komuni
Disturi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispnea	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Mhux komuni
	Ugiġh fin-naha ta' fuq tal-addome	Mhux komuni

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal mediċina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organu Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Nawsja	Mhux komuni
	Rimettar	Mhux komuni
	Hakk	Mhux komuni
	Raxx	Mhux komuni
	Tagħriq żejjed	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Urtikarja	Mhux komuni
	Deni	Komuni
	Edima periferali	Mhux komuni
	Ugħigh fis-sider	Mhux komuni
	Skumdità fis-sider	Mhux komuni
	Tertir	Mhux komuni
	Sensazzjoni ta' anormalità	Mhux komuni
	Ematoma fis-sit tat-titqib tal-vażi	Mhux komuni
	Għeja kbira	Mhux magħrufa
	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Mhux magħrufa
	Telqa	Mhux magħrufa
	Għadd miżjud ta' Monoċiti	Mhux komuni
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-livell ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni ^b	Mhux komuni
	Ematokrit imnaqqas	Mhux komuni
	Test tal-laboratorju abnormali	Mhux komuni
	Kumplikazzjonijiet wara l-proċedura	Mhux komuni
Korrimment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Emorragija wara l-proċedura	Mhux komuni
	Reazzjoni fil-post tal-proċedura	Mhux komuni

- a) Ikkalkulati msejjes fuq in-numru totali ta' pazjenti li rċievew ADVATE (418).
- b) It-tnaqqis mhux mistenni fil-livelli ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni sehh f'pazjent wiehed waqt infużjoni kontinwa ta' ADVATE wara l-kirurġija (granet ta' wara l-operazzjoni 10-14). L-emostazi nżammet f'kull waqt matul dan il-perijodu u kemm il-livelli ta' fattur VIII fil-plażma kif ukoll ir-rati ta' eliminazzjoni ġew lura għal-livelli normali sal-15-il jum ta' wara l-operazzjoni. L-analizi fuq l-impeditur tal-fattur VIII li saru wara li tlestiet l-infużjoni kontinwa u meta ntemm l-istudju tat riżultat negattiv.
- c) ADR spjegati fis-sezzjoni ta' hawn taht.
- d) Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodotti kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel, PUPs = pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

ADRs speċifiċi għal residwi mill-proċess tal-manifattura

Mill-229 pazjent ikkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-proteina taċ-ċellula tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO), 3 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti fit-tajters, 4 urew qċaċet sostenuti jew ponot għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn, iżda l-ebda sintomu kliniku. Mill-229 pazjent kkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-IgG tal-ġrieden, 10 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti, 2 urew qċċata sostnuta jew ponta għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn. Erbgħa minn dawn il-pazjenti rrapportaw episodji iżolati ta' urtikarja, hakk, raxx, u livelli daqsxejn għoljin ta' eosinofil fost espożizzjonijiet ripetuti għall-prodott studjat.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet tat-tip allergiku jinkludu anafilassi u deħru permezz ta' sturdament, parestesiji, raxx, fwawar, nefha fil-wiċċ, urtikarja, u hakk.

Popolazzjoni pedjatrika

Minbarra l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu kkurati qabel (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, l-ebda differenzi speċifiċi għall-età ma ġew osservati fl-ADRs fl-istudji kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman ma gie rrapportat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiemorraġiċi: fattur VIII tal-koagulazzjoni tad-demem. Kodiċi ATC: B02BD02.

Il-fattur VIII/kumpless tal-Fattur von Willebrand jikkonsisti f'żewġ molekuli (fattur VIII u l-fattur von Willebrand) b'funzjonijiet fiżjoloġiċi differenti. ADVATE fih il-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti (octocog alfa), glikoproteina li hi bijoloġikament ekwivalenti għal glikoproteina ta' fattur VIII li tinsab fil-plażma tal-bniedem.

Octocog alfa hija glikoproteina li tikkonsisti f'2,332 aċidu amminiku b'piż molekulari ta' madwar 280 kD. Meta jingħata b'infużjoni go pazjent b'emofilja, octocog alfa jorbot mal-fattur endoġenu von Willebrand fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent. Il-fattur VIII attivat jaħdem bħala Ko-fattur għall-Fattur IX attiv, jaċċellera l-bdil ta' Fattur X għal Fattur X attiv. Il-Fattur X attivat jaqleb il-protrombina fi trombina. It-trombina mbagħad tibdel il-fibrinogen f'fibrin u jista' jinholq embolu. L-emofilja A hija marda ereditarja fil-koagulazzjoni tad-demem marbuta mas-sess li hija kkawżata minn livelli mnaqqsin fl-attività tal-fattur VIII u tirriżulta f'emorraġija abbondanti għal ġol-ġogi, il-muskoli jew organi interni, jew b'mod naturali jew bħala riżultat ta' trawma aċċidentali jew kirurgika. Il-livelli tal-fattur VIII fil-plażma jiżdiedu bit-terapija ta' sostituzzjoni, u b'hekk jippermettu korrezzjoni temporanja għan-nuqqas tal-fattur u l-korrezzjoni tat-tendenza għal fsada.

Ingabret dejta dwar l-Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'impedituri. Fis-sottostudju ta' studju 060103 dwar PUPs, kura ITI fi 11-il PUP kienu dokumentati. Saret evalwazzjoni retrospettiva taċ-chart għal 30 individwu pedjatriku fuq ITI (fi studju 060703). Reġistru prospettiv mingħajr intervent (PASS-INT-004) iddokumenta ITI f'44 individwu adult pedjatriku li 36 minnhom lestew it-terapija ta' ITI. Id-dejta turi li tista' tinkiseb it-tolleranza immuni.

Fi studju 060201, żewġ skemi ta' kura bi profilassi fit-tul tqabblu fi 53 PTPs: skeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika individwalizzata (fil-medda ta' 20 sa 80 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem f'intervalli ta' 72 ± 6 sigħat, n=23) bi skeda ta' dożaġġ profilattika standard (20 sa 40 IU/kg kull 48 ± 6 sigħat, n=30). L-iskeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika (skont formula speċifika) giet immirata sabiex iżżomm livelli minimi tal-fattur VIII $\geq 1\%$ fl-intervall ta' bejn doża u oħra ta' 72 siegħa. Id-dejta minn dan l-istudju turi li ż-żewġ skedi ta' dożaġġ profilattiċi huma komparabbli fir-rigward tat-tnaqqis tar-rata ta' fsada.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'ADVATE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) f'“Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) li żviluppaw impedituri għal fattur VIII” u “kura u profilassi ta' fsada f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali)”. (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-istudji farmakokinetiċi kollha b'ADVATE saru f'pazjenti li kienu trattati qabel għal emofilja A severa jew moderatament severa (linja bażi ta' riferiment ta' fattur VIII $\leq 2\%$). L-analiżi tal-kampjuni tal-plażma tmexxew f'laboratorju ċentrali permezz ta' analiżi tat-tagħqid tad-demem f'fażi waħda.

Total ta' 195 individwu b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi $< 1\%$) ipprovdew parametri PK li ġew inkluzi fis-sett ta' analiżi PK Skont il-Protokoll. Kategoriji ta' dawn l-analiżi għal tfal żgħar ħafna (1 xahar sa $<$ sentejn), tfal (sentejn sa < 5 snin), tfal ikbar fl-età (5 snin sa < 12 -il sena), adolexxenti (12-il sena sa < 18 -il sena), u adulti (minn 18-il sena 'l fuq) intużaw biex jingħata sommarju tal-parametri PK, fejn l-età ġiet definita bħala l-età fil-hin ta' infużjoni PK.

Tabella 3 Sommarju tal-Parametri Farmakokinetiċi ta' ADVATE skont il-Grupp ta' Età b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi $< 1\%$)					
Parametru ($\pm$ devjazzjoni standard medja)	Tfal żgħar ħafna (n=5)	Tfal (n=30)	Tfal ikbar fl-età (n=18)	Adolexxenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totali (IU*h/dl)	1362.1 $\pm$ 311.8	1180.0 $\pm$ 432.7	1506.6 $\pm$ 530.0	1317.1 $\pm$ 438.6	1538.5 $\pm$ 519.1
Irkupru Inkrimentali Aġġustat f'C _{max} (IU/dl għal kull IU/kg) ^a	2.2 $\pm$ 0.6	1.8 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 0.5	2.1 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.6
Half-life (h)	9.0 $\pm$ 1.5	9.6 $\pm$ 1.7	11.8 $\pm$ 3.8	12.1 $\pm$ 3.2	12.9 $\pm$ 4.3
Konċentrazzjoni Massima fil-Plasma Wara l-Infużjoni (IU/dl)	110.5 $\pm$ 30.2	90.8 $\pm$ 19.1	100.5 $\pm$ 25.6	107.6 $\pm$ 27.6	111.3 $\pm$ 27.1
Hin Medju ta' Residenza (h)	11.0 $\pm$ 2.8	12.0 $\pm$ 2.7	15.1 $\pm$ 4.7	15.0 $\pm$ 5.0	16.2 $\pm$ 6.1
Volum ta' Distribuzzjoni fi Stat Fiss (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
Eliminazzjoni (ml/kg*h)	3.9 $\pm$ 0.9	4.8 $\pm$ 1.5	3.8 $\pm$ 1.5	4.1 $\pm$ 1.0	3.6 $\pm$ 1.2

^{a)} Ikkalkulat bħala (C_{max} - Fattur VIII tal-linja bażi) diviż bid-doża f'IU/kg, fejn C_{max} huwa l-kejl tal-Fattur VIII wara l-infużjoni massimali.

Is-sigurtà u l-effikaċja emostatika ta' ADVATE fil-popolazzjoni pedjatrika huma simili għal daww ta' pazjenti adulti. L-irkupru aġġustat u l-half-life terminali ($t_{1/2}$) kienu ma'dwar 20% aktar baxxi fi tfal żgħar (ta' inqas minn 6 snin) milli fl-adulti, li jista' jkun dovut parti għal volum akbar magħruf tal-plażma għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem f'pazjenti iżgħar.

Attwalment m'hemmx tagħrif farmakokinetiku disponibbli dwar ADVATE fuq pazjenti li ma kinux ġew ikkurati qabel.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku lokali u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-eċċa periklu speċjali għall-bnedmin.

Studju dwar it-tolleranza lokali fil-fniek wera li ADVATE rikostitwit f'2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet sterilizzati ġie ttollerat tajjeb wara l-ghoti ġol-vini. Hmura żgħira temporanja fis-sit minn fejn jingħata ġiet osservata wara applikazzjoni intraarterjali u wara għoti paravenuż. Madankollu, l-eċċa tibdil istopatoloġiku avvers korrelanti ma seta' jiġi osservat li jindika n-natura temporanja ta' din l-osservazzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Mannitol
Sodium chloride
Histidine
Trehalose
Calcium chloride
Trometamol
Polysorbate 80
Glutathione (ridott).

Solvent

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi mhallat ma' prodotti mediċinali jew solventi oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara rikostituzzjoni, minn aspekk mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 3 sigħat f'temperatura ta' 25 °C.

Matul il-ħżin tiegħu, il-prodott għandu jinżamm f'temperatura ambjentali (mhux aktar minn 25 °C) għal perjodu waħdieni li ma jaqbiżx is-6 xhur. L-aħħar tas-6 xhur tal-ħżin f'temperatura ambjentali għandu jiġi rreġistrat fuq il-kartuna tal-prodott. Il-prodott ma jistax jiġi ritornat għal ħżin fi friġġ mill-gdid.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

ADVATE bl-istrument BAXJECT II: Żomm il-kunjett tal-prodott fil-kartuna biex tilqa' mid-dawl.

ADVATE f'sistema BAXJECT III: Żomm il-folja ssiġillata fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kemm il-kunjett bit-trab kif ukoll il-kunjett li fih 2 ml ta' solvent huma ta' ġieġ ta' tip I magħluqin b'tappijiet tal-lastku chlorobutyl jew bromobutyl. Il-prodott hu pprovdut f'waħda mill-konfigurazzjonijiet li ġejjin:

- ADVATE mal-istrument BAXJECT II: Kull pakkett fih kunjett tat-trab, kunjett li fih 2 ml solvent u strument għar-rikostituzzjoni (BAXJECT II).
- ADVATE f'sistema BAXJECT III: kull pakkett jikkonsisti minn sistema BAXJECT III lesta għall-użu f'folja ssiġillata (il-kunjett bit-trab u l-kunjett li fih 2 ml ta' solvent huma mmuntati minn qabel bis-sistema għar-rikostituzzjoni).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

ADVATE għandu jiġi amministrat għol-vina wara rikostituzzjoni tal-prodott.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal kwalunkwe materja barranija magħmula minn frak u/jew telf fil-kulur.

Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u hielsa minn partikuli barranin.

Tużax soluzzjonijiet li huma mċajpra jew li għandhom depożiti.

- Biex jingħata hija meħtieġa siringa *luer-lock*.
- Uża fi żmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni.
- Tpoġġix il-preparazzjoni fil-frigġ wara r-rikostituzzjoni.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Rikostituzzjoni bl-istrument BAXJECT II

- Għar-rikostituzzjoni uża biss l-ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet u l-istrument għar-rikostituzzjoni pprovduti fil-pakkett.
 - Tużax jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili tiegħu jew il-pakkett tiegħu jkun bil-ħsara jew juru xi sinjal ta' taħsir.
 - Teknika Asettika għandha tintuża
1. Jekk il-prodott mażżun kien fil-frigġ, hu kemm l-ADVATE (trab) u l-kunjetti tas-solvent minn għol-frigġ u hallihom jilhq u t-temperatura tal-kamra (bejn 15 °C u 25 °C).
 2. Aħsel idejk sew billi tuża s-sapun u l-ilma fietel.
 3. Nehhi t-tappijiet mill-kunjetti tat-trab u tas-solvent.
 4. Naddaf it-tappijiet bil-ġbajjar tal-alkohol. Qiegħed il-kunjetti fuq wiċċ ċatt u nadif.
 5. Iftaħ il-pakkett tal-istrument BAXJECT II billi tqaxxar l-ghatu tal-karta minghajr ma tmiss gewwa (Fig. a). Tnehhix l-istrument mill-pakkett. M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili jew il-pakkett ikunu bil-ħsara jew juru sinjali ta' taħsir.
 6. Aqleb il-pakkett u dahhal il-ponta iebsa tal-plastik għot-tapp tas-solvent. Aqbad il-pakkett mit-tarf tiegħu u iġbed il-pakkett minn fuq BAXJECT II (Fig. b). Tnehhix it-tapp il-blu mill-istrument BAXJECT II.
 7. Għal rikostituzzjoni għandhom jintużaw biss l-ilma sterilizzat għal injezzjonijiet u t-tagħmir ta' rikostituzzjoni fil-pakkett biss. B' BAXJECT II imwahhal mal-kunjett tas-solvent, aqleb is-sistema sabiex il-kunjett tas-solvent tkun fuq l-istrument. Dahhal il-ponta bajda tal-plastik għot-tapp ta' ADVATE trab. Il-vakwu jiġbed is-solvent għol-kunjett b' ADVATE trab (Fig. ċ).
 8. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jkun inhall. Aċċerta ruhek li l-ADVATE trab ikun inhall kompletament, inkella mhux is-sustanza rikostitwita kollha tgħaddi mill-filtru tal-istrument. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'anqas minn minuta). Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara u hielsa minn partikuli barranin.

Fig. a

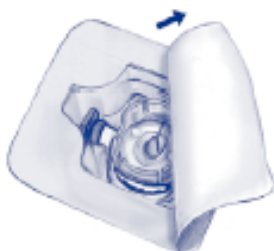


Fig. b

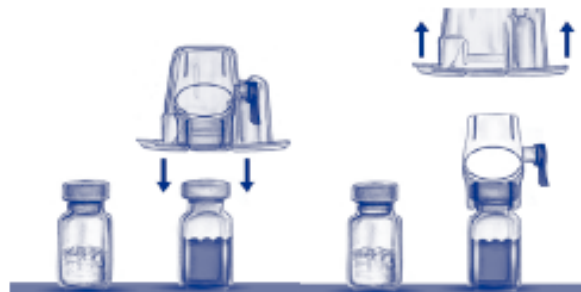


Fig. ċ



Rikostituzzjoni bis-sistema BAXJECT III

- Tużax jekk l-ghatu ma jkunx kompletament issiġillat fuq il-folja.

1. Jekk il-prodott ikun għadu maħzun fi friġġ, hu l-folja ssiġillata (li fiha l-kunjetti bit-trab u s-solvent immuntati minn qabel mas-sistema għar-rikostituzzjoni) mill-friġġ u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (bejn 15°C u 25°C).
2. Aħsel idejk bir-reqqa billi tuża sapun u ilma šhun.
3. Iftah il-pakkett ta' ADVATE billi tqaxxar l-għatu. Nehhi s-sistema BAXJECT III minn għol-folja.
4. Poġġi l-ADVATE fuq wiċċ ċatt bil-kunjett bis-solvent fuq (Fig. 1). Il-kunjett bis-solvent fih strixxa blu. Tnehhix l-għatu blu sakemm ma tinghatax istruzzjonijiet biex tagħmel hekk f'pass aktar tard.
5. B'id wahda żżomm l-ADVATE fis-sistema BAXJECT III, aghfas 'l isfel b'mod sod fuq il-kunjett bis-solvent bl-id l-oħra sakemm is-sistema tkun magħfusa kompletament u s-solvent inixxi 'l isfel għal għol-kunjett ta' ADVATE (Fig. 2). Tmejjilx is-sistema sakemm it-trasferiment ikun komplut.
6. Ivverifika li t-trasferiment tas-solvent ikun komplut. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jinhall. Aċċerta ruhek li t-trab ta' ADVATE ikun inhall kompletament, inkella mhux is-soluzzjoni rikostitwita kollha se tgħaddi minn għol-filtru tat-tagħmir. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'inqas minn 1 minuta). Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha materjal ieħor.

Fig. 1

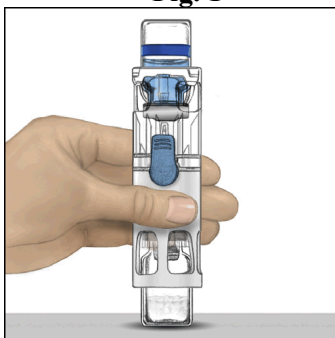


Fig. 2

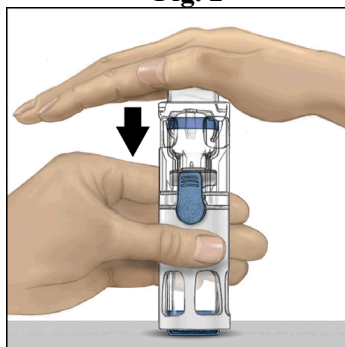
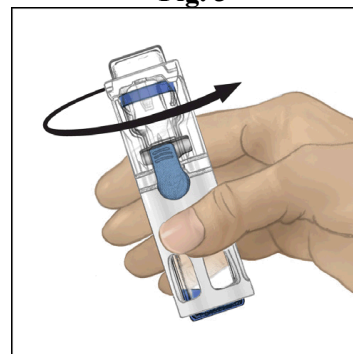


Fig. 3



Amministrazzjoni

Uża Teknika Asettika

Il-prodotti tal-medicina parenterali għandhom ikunu miflija għal xi frak qabel ma jinghataw, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara u bla kulur.

1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT II/BAXJECT III. **Tiġbidx arja għal għos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Iġbed is-soluzzjoni rikostitwita għos-siringa billi tiġbed il-plaġer lura bil-mod.
3. Aqla' s-siringa.
4. Wahhal labra farfett mas-siringa. Injetta għal għol-vina. Is-soluzzjoni għandha tkun amministrata bil-mod, b'rata kif ikun komdu l-pazjent biha imma li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. Ir-rata tal-polz għandha titkejjel qabel u waqt l-amministrazzjoni ta' ADVATE. Jekk issehh żieda sinifikanti, it-tnaqqis tar-rata tal-amministrazzjoni jew l-interruzzjoni temporanja tal-injezzjoni normalment jippermettu li s-sintomi jisparixxu minnufih (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/008

EU/1/03/271/018

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Marzu 2004

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ġeneralment kull kunjett fih 1000 IU ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa. ADVATE fih madwar 500 IU kull ml ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa wara r-rikostituzzjoni.

Il-qawwa (Unitajiet Internazzjonali) hi stabbilita permezz ta' assaġġ kromogeniku tal-Farmakopoeia Ewropea. L-attività speċifika ta' ADVATE hi madwar 4 520-11 300 IU/mg proteina. Octocog alfa (il-fattur VIII ta' koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA)) huwa proteina ppurifikata li għandha 2332 aċidu aminiku. Huwa magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli tal-Ovarji ta' Hamsters Ċiniżi (CHO). Hu ippreparat mingħajr iż-żieda ta' proteina (eksogina) derivata mill-bniedem jew mill-annimali fil-proċess ta' tniissil ta' razez ċellulari, purifikazzjoni, u formulazzjoni finali.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Dan il-prodott mediċinali fih 0.45 mmol sodium (10 mg) kull kunjett.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab: Trab abjad għal offwajt li jitfarra.

Solvent: Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi ta' emorraġiji f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII). ADVATE huwa indikat f'kull grupp ta' età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'ADVATE għandha tinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-emofilja u b'appoġġ ta' risuxitazzjoni immedjatament disponibbli f'każ ta' anafilassi.

Pożoloġija

Id-doża u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni jiddependu fuq il-qawwa tan-nuqqas ta' fattur VIII, fuq il-lokazzjoni u l-firxa tal-fsada u fuq il-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

In-numru ta' unitajiet ta' fattur VIII huwa espress f'Unitajiet Internazzjonali (IU), li huma konnessi mal-istandard tal-WHO għal prodotti ta' fattur VIII. L-attività ta' fattur VIII fil-plażma hija espressa jew bħala perċentwali (imqabbel mal-plażma uman normali) jew f'IU (imqabbel mal-Istandard Internazzjonali għall-fattur VIII fil-plażma).

Unità Internazzjonali (IU) waħda tal-attività ta' fattur VIII hija ekwivalenti għal dik il-kwantità ta' fattur VIII f'1 ml ta' plazma uman normali.

Trattament mitlub

Il-kalkolu tad-doża mehtieġa ta' fattur VIII hija bbażata fuq is-sejba empirika li IU wahda ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem ittella' l-attività tal-fattur VIII fil-plażma b'2 IU/dl. Id-doża mehtieġa hija stabbilita permezz tal-formola li ġejja:

$$\text{Unitajiet Mehtieġa (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{żieda mixtieqa ta' fattur VIII (\%)} \times 0.5.$$

Jekk isehhu l-kazijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandhiex taqa' taht il-livell tal-attività fil-plażma indikat (f'% tan-normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti. It-tabella 1 li ġejja tista' tintuża bhala gwida għad-doża f'kazijiet ta' emorraġija u kirurġija:

Tabella 1 Gwida għal dożaġġ u episodji ta' emorraġija u kirurġija		
Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurġika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-dożi (sighat)/dewmien tat-terapija (ġranet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-ħalq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal mill-anqas ġurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruhu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal 3 – 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabbiltà akuta jirrisolvu ruhhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-ħajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm it-theddida tirisolvi ruħha.
Kirurġija		
<i>Minuri</i> Inkluz il-qluġh ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin), għal mill-anqas ġurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem ohra biex iżżomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).

Id-doża u l-frekwenza tal-amministrazzjoni għandhom ikunu adattati għar-reazzjoni klinika fil-każ individwali. F'ċerti ċirkostanzi (eż. Il-preżenza ta' impeditur tat-tajter baxx) jistgħu jkunu neċessarji dozi akbar minn daww ikkalkolati meta tintuża l-formula.

Matul il-kors tal-kura, hija rakkomandata determinazzjoni xierqa tal-livelli tal-fattur VIII fil-plażma biex tiggwida d-doża li għandha tkun amministrata u l-frekwenza tal-injezzjonijiet ripetuti. F'każ ta' interventi kirurġiċi maġġuri b'mod partikolari, is-sorveljanza preċiża tat-terapija ta' sostituzzjoni permezz ta' analizi fuq l-attività tal-fattur VIII fil-plażma hija indispensabbli. Pazjenti individwali

jista' jkollhom reazzjoni differenti għall-fattur VIII, jilhq li livelli differenti ta' irkupru *in vivo* u juru *half lives* differenti.

Profilassi

Għal profilassi fit-tul kontra l-emorragija f'pazjenti b'emofilja A severa, id-dozi li generalment jinghataw huma 20 sa 40 IU ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-gisem f'intervalli ta' 2 jew 3 ijiem.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal trattament fuq talba, id-dożagġ f'pazjenti pedjatriki (0 sa 18-il sena) mhuwiex differenti minn dak ta' pazjenti adulti. F'pazjenti li għandhom inqas minn 6 snin, huma rrakkomandati d-dozi ta' 20 sa 50 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-gisem, 3 sa 4 drabi fil-gimgha għal terapija profilattika.

Metodu ta' kif għandu jinghata

ADVATE għandu jkun mogħti gol-vina. F'każ li għandu jinghata minn persuna li mhix professjonista tal-kura tas-saħħa, hu meħtieġ li tinghata taħriġ.

Ir-rata tal-amministrazzjoni għandha tkun stabbilita, biex tiġi żgurata l-kumdità tal-pazjent sa massimu ta' 10 ml/min.

Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur, hielsa minn frak barrani u għandha pH ta' 6.7 sa 7.3.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini tal-gurdien jew tal-ħamster.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati b'ADVATE. Il-prodott fih traċċi ta' proteini tal-gurdien u tal-ħamster. Jekk isehħu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex iwaqqfu immedjatament l-użu tal-prodott u jikkuntattjaw lit-tobba tagħhom. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu ħorriqija, urtikarja ġeneralizzata, għafis tas-sider, tharhir, pressjoni baxxa u anafilassi.

F'każ ta' xokk, għandha tiġi implimentata l-kura medika standard għal xokk.

Inibituri

Il-formazzjoni ta' antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri) lil fattur VIII hija kumplikazzjoni magħrufa fil-ġestjoni ta' individwi b'emofilja A. Dawn l-inibituri huma normalment immunoglobulini IgG diretti lejn l-attività prokoagulanti tal-fattur VIII, li jiġu kwantifikati f'Unitajiet Bethesda (BU) għal kull ml ta' plazma billi tintuża l-analiżi modifikata (modified assay). Ir-riskju tal-iżvilupp ta' inibituri huwa kkorrelat mas-severità tal-marda, kif ukoll mal-esponiment għall-fattur VIII, fejn dan ir-riskju huwa l-ogħla fi żmien l-ewwel 20 jum tal-esponiment. F'każijiet rari, inibituri jistgħu jiżviluppaw wara l-ewwel 100 jum tal-esponiment.

Każijiet ta' inibituri rikorrenti (titru baxx) ġew osservati wara li pazjenti nbidlitilhom it-terapija minn prodott li fih fattur VIII għal iehor wara li ġew ikkurati qabel b'aktar minn 100 jum ta' esponiment

u kellhom storja preċedenti ta' żvilupp ta' inibituri. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kwalunkwe bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti milli minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali, il-pazjenti kollha kkurati bi prodotti li fihom fattur tal-koagulazzjoni VIII għandhom ikunu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju. Jekk il-livelli tal-plażma mistennija tal-attività tal-fattur VIII ma jintlahqux, jew jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata b'doża xierqa, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur tal-fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, terapija tal-fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għandhom jiġu kkunsidrati opzjonijiet terapewtiċi oħrajn. Il-ġestjoni ta' pazjenti b'hal dawn għandha titmexxa minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' emofilja u b'inibituri tal-fattur VIII.

Applikazzjoni hażina ta' ADVATE

Għal ADVATE rikostitwit f'2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet sterilizzati, applikazzjoni hażina (intraarterjalment jew b'mod paravenuż) tista' twassal għal reazzjonijiet ħfief fis-sit tal-injezzjoni li jdumu ftit, b'hal tbenġil u eritema.

Kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter fil-kura

Jekk it-tagħmir għal aċċess venuż ċentrali (CVAD) hu mehtieg, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD li jinkludu infezzjonijiet lokali, batteremija u trombożi fis-sit tal-kateter, għandhom jiġu kkunsidrati.

Konsiderazzjonijiet marbuta mas-sustanza mhux attiva

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg sodium f'kull kunjett ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Huwa rrakkomandat ħafna li kull darba li ADVATE jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinżamm rabta bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika:

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' ADVATE jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Ma sarux studji fuq ir-riproduzzjoni tal-annimali b'fattur VIII. Minhabba każijiet rari ta' emofilja A fin-nisa, esperjenza li tirrigwarda l-użu ta' fattur VIII waqt it-tqala u t-treddigh mhix disponibbli. Għaldaqstant, il-fattur VIII m'għandux jintuża waqt it-tqala u t-treddigh għajr biss meta ikun hemm bżonn ċar għalih.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ADVATE ma jaffettwax il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Studji kliniċi b'ADVATE inkludew 418-il individwu b'għallinqas espożizzjoni waħda għal ADVATE li b'kolloxx irrapportaw 93 reazzjoni avversa għall-medicina (ADRs). L-ADRs li sehhew fl-akbar frekwenza kienu l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti għal fattur VIII (impedituri), uġigh ta' ras u deni.

Sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu angjoedema, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard, hmura fil-wiċċ, ħakk ġeneralizzat, uġigh ta' ras, horriqija, pressjoni baxxa, letargija, dardir, irrikwitezza, takikardija, għafis fuq is-sider, tagħrix, rimettar, tharhir) ġew osservati b'mod rari u fi xi każijiet jistgħu jgħallaw għal anafilassi severa (inkluz xokk).

L-iżvilupp ta' antikorpi għall-proteina tal-ġrieden u/jew tal-ħamster b'reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatata jista' jiġi osservat.

L-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) jista' jsehh f'pazjenti b'emofilja A kkurati b'fattur VIII, li jinkludi b'ADVATE. Jekk isehhu tali inibituri, il-kundizzjoni sejra timmanifesta ruħha bħala rispons kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rrakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru ta' emofilja speċjalizzat.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 2 li ġejja tipprovdi l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina fi provi kliniċi u minn rappurtagġ spontanju. It-tabella hija skont il-klassifikazzjoni tal-organi tas-sistema MedDRA (SOC u Livell ta' Terminu Ppreferut).

Il-kategoriji ta' frekwenza huma mfissra skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal medicina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organ Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza	Mhux komuni
	Laringite	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Inibizzjoni ta' FVIII	Mhux komuni (PTPs) ^d Komuni ħafna (PUPs) ^d
	Limfangite	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni anafilattika	Mhux magħrufa
	Sensittività eċċessiva ^c	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigh ta' ras	Komuni
	Sturdament	Mhux komuni
	Indeboliment tal-memorja	Mhux komuni
	Sinkope	Mhux komuni
	Roghda	Mhux komuni
	Emigranja	Mhux komuni
	Toghma ħażina	Mhux komuni
Disturbi fl-għajnejn	Infjammazzjoni tal-għajnejn	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjonijiet	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Ematoma	Mhux komuni
	Fawra tal-menopawsa	Mhux komuni
	Sfurija	Mhux komuni
Disturi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispnea	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Mhux komuni

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal mediċina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
	Ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome	Mhux komuni
	Nawsja	Mhux komuni
	Rimettar	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Hakk	Mhux komuni
	Raxx	Mhux komuni
	Tagħriq żejjed	Mhux komuni
	Urtikarja	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Komuni
	Edima periferali	Mhux komuni
	Ugħigh fis-sider	Mhux komuni
	Skumdità fis-sider	Mhux komuni
	Tertir	Mhux komuni
	Sensazzjoni ta' anormalità	Mhux komuni
	Ematoma fis-sit tat-titqib tal-vażi	Mhux komuni
	Gheja kbira	Mhux magħrufa
	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Mhux magħrufa
	Telqa	Mhux magħrufa
	Għadd miżjud ta' Monoċiti	Mhux komuni
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-livell ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni ^b	Mhux komuni
	Ematokrit imnaqqas	Mhux komuni
	Test tal-laboratorju abnormali	Mhux komuni
	Kumplikazzjonijiet wara l-proċedura	Mhux komuni
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Emorragija wara l-proċedura	Mhux komuni
	Reazzjoni fil-post tal-proċedura	Mhux komuni

- a) Ikkalkulati msejjes fuq in-numru totali ta' pazjenti li rċievew ADVATE (418).
- b) It-tnaqqis mhux mistenni fil-livelli ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni seħħ f'pazjent wiehed waqt infużjoni kontinwa ta' ADVATE wara l-kirurġija (ġranet ta' wara l-operazzjoni 10-14). L-emostazi nżammet f'kull waqt matul dan il-perijodu u kemm il-livelli ta' fattur VIII fil-plażma kif ukoll ir-rati ta' eliminazzjoni ġew lura għal-livelli normali sal-15-il jum ta' wara l-operazzjoni. L-analiżi fuq l-impeditur tal-fattur VIII li saru wara li tlestiet l-infużjoni kontinwa u meta ntemm l-istudju tat riżultat negattiv.
- c) ADR spjegati fis-sezzjoni ta' hawn taħt.
- d) Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodotti kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel, PUPs = pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

ADRs speċifiċi għal residwi mill-proċess tal-manifattura

Mill-229 pazjent ikkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-proteina taċ-ċellula tal-ovarju tal-hamster Ċiniż (CHO), 3 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti fit-tajters, 4 urew qċaċet sostenuti jew ponot għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn, iżda l-ebda sintomu kliniku. Mill-229 pazjent kkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-IgG tal-ġrieden, 10 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti, 2 urew quċċata sostnuta jew ponta għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn. Erbgħa minn dawn il-pazjenti rrapportaw episodji iżolati ta' urtikarja, hakk, raxx, u livelli daqsxejn għoljin ta' eosinofil fost espożizzjonijiet ripetuti għall-prodott studjat.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet tat-tip allergiku jinkludu anafilassi u dehru permezz ta' sturdament, parestesiji, raxx, fwawar, nefha fil-wiċċ, urtikarja, u hakk.

Popolazzjoni pedjatrika

Minbarra l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu kkurati qabel (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, l-ebda differenzi speċifiċi għall-età ma ġew osservati fl-ADRs fl-istudji kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman ma gie rrapportat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiemorraġiċi: fattur VIII tal-koagulazzjoni tad-demem. Kodiċi ATC: B02BD02.

Il-fattur VIII/kumpless tal-Fattur von Willebrand jikkonsisti f'żewġ molekuli (fattur VIII u l-fattur von Willebrand) b'funzjonijiet fiżjoloġiċi differenti. ADVATE fih il-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti (octocog alfa), glikoproteina li hi bijoloġikament ekwivalenti għal glikoproteina ta' fattur VIII li tinsab fil-plażma tal-bniedem.

Octocog alfa hija glikoproteina li tikkonsisti f'2,332 aċidu amminiku b'piż molekulari ta' madwar 280 kD. Meta jingħata b'infużjoni go pazjent b'emofilja, octocog alfa jorbot mal-fattur endoġenu von Willebrand fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent. Il-fattur VIII attivat jaħdem bhala Ko-fattur għall-Fattur IX attiv, jaċċellera l-bdil ta' Fattur X għal Fattur X attiv. Il-Fattur X attivat jaqleb il-protrombina fi trombina. It-trombina mbagħad tibdel il-fibrinogen f'fibrin u jista' jinholq embolu. L-emofilja A hija marda ereditarja fil-koagulazzjoni tad-demem marbuta mas-sess li hija kkawżata minn livelli mnaqqsin fl-attività tal-fattur VIII u tirriżulta f'emorraġija abbondanti għal ġol-ġogi, il-muskoli jew organi interni, jew b'mod naturali jew bhala riżultat ta' trawma aċċidentali jew kirurgika. Il-livelli tal-fattur VIII fil-plażma jiżdiedu bit-terapija ta' sostituzzjoni, u b'hekk jippermettu korrezzjoni temporanja għan-nuqqas tal-fattur u l-korrezzjoni tat-tendenza għal fsada.

Ingabret dejta dwar l-Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'impedituri. Fis-sottostudju ta' studju 060103 dwar PUPs, kura ITI fi 11-il PUP kienu dokumentati. Saret evalwazzjoni retrospettiva taċ-chart għal 30 individwu pedjatriku fuq ITI (fi studju 060703). Reġistru prospettiv mingħajr intervent (PASS-INT-004) iddokumenta ITI f'44 individwu adult pedjatriku li 36 minnhom lestew it-terapija ta' ITI. Id-dejta turi li tista' tinkiseb it-tolleranza immuni.

Fi studju 060201, żewġ skemi ta' kura bi profilassi fit-tul tqabblu fi 53 PTPs: skeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika individwalizzata (fil-medda ta' 20 sa 80 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem f'intervalli ta' 72 ± 6 sigħat, $n=23$) bi skeda ta' dożaġġ profilattika standard (20 sa 40 IU/kg kull 48 ± 6 sigħat, $n=30$). L-iskeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika (skont formula speċifika) giet immirata sabiex iżżomm livelli minimi tal-fattur VIII $\geq 1\%$ fl-intervall ta' bejn doża u oħra ta' 72 siegħa. Id-dejta minn dan l-istudju turi li ż-żewġ skedi ta' dożaġġ profilattiċi huma komparabbli fir-rigward tat-tnaqqis tar-rata ta' fsada.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'ADVATE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) f'“Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) li żviluppaw impedituri għal fattur VIII” u “kura u profilassi ta' fsada f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali)”. (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

L-istudji farmakokinetiċi kollha b'ADVATE saru f'pazjenti li kienu trattati qabel għal emofilja A severa jew moderatament severa (linja bażi ta' riferiment ta' fattur VIII $\leq 2\%$). L-analiżi tal-kampjuni tal-plażma tmexxew f'laboratorju ċentrali permezz ta' analiżi tat-tagħqid tad-demem f'fazi waħda.

Total ta' 195 individwu b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi $< 1\%$) ipprovdew parametri PK li ġew inklużi fis-sett ta' analiżi PK Skont il-Protokoll. Kategoriji ta' dawn l-analiżi għal tfal żgħar hafna (1 xahar sa < 5 snin), tfal ikbar fl-età (5 snin sa < 12 -il sena), adolexxenti (12-il sena sa < 18 -il sena), u adulti (minn 18-il sena 'l fuq) intużaw biex jingħata sommarju tal-parametri PK, fejn l-età ġiet definita bħala l-età fil-hin ta' infużjoni PK.

Tabella 3 Sommarju tal-Parametri Farmakokinetiċi ta' ADVATE skont il-Grupp ta' Età b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi $< 1\%$)					
Parametru ($\pm$ devjazzjoni standard medja)	Tfal żgħar hafna (n=5)	Tfal (n=30)	Tfal ikbar fl-età (n=18)	Adolexxenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totali (IU* h /dl)	1362.1 $\pm$ 311.8	1180.0 $\pm$ 432.7	1506.6 $\pm$ 530.0	1317.1 $\pm$ 438.6	1538.5 $\pm$ 519.1
Irkupru Inkrimentali Aġġustat f' C_{max} (IU/dl għal kull IU/kg) ^a	2.2 $\pm$ 0.6	1.8 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 0.5	2.1 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.6
Half-life (h)	9.0 $\pm$ 1.5	9.6 $\pm$ 1.7	11.8 $\pm$ 3.8	12.1 $\pm$ 3.2	12.9 $\pm$ 4.3
Konċentrazzjoni Massima fil-Plasma Wara l-Infużjoni (IU/dl)	110.5 $\pm$ 30.2	90.8 $\pm$ 19.1	100.5 $\pm$ 25.6	107.6 $\pm$ 27.6	111.3 $\pm$ 27.1
Hin Medju ta' Residenza (h)	11.0 $\pm$ 2.8	12.0 $\pm$ 2.7	15.1 $\pm$ 4.7	15.0 $\pm$ 5.0	16.2 $\pm$ 6.1
Volum ta' Distribuzzjoni fi Stat Fiss (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
Eliminazzjoni (ml/kg* h)	3.9 $\pm$ 0.9	4.8 $\pm$ 1.5	3.8 $\pm$ 1.5	4.1 $\pm$ 1.0	3.6 $\pm$ 1.2

^{a)} Ikkalkulat bħala (C_{max} - Fattur VIII tal-linja bażi) diviż bid-doża f'IU/kg, fejn C_{max} huwa l-kejl tal-Fattur VIII wara l-infużjoni massimali.

Is-sigurtà u l-effikaċja emostatika ta' ADVATE fil-popolazzjoni pedjatrika huma simili għal daww ta' pazjenti adulti. L-irkupru aġġustat u l-half-life terminali ($t_{1/2}$) kienu madwar 20% aktar baxxi fi tfal żgħar (ta' inqas minn 6 snin) milli fl-adulti, li jista' jkun dovut parti għal volum akbar magħruf tal-plażma għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem f'pazjenti iżgħar.

Attwalment m'hemmx tagħrif farmakokinetiku disponibbli dwar ADVATE fuq pazjenti li ma kinux ġew ikkurati qabel.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku lokali u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Studju dwar it-tolleranza lokali fil-fniek wera li ADVATE rikostitwit f'2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet sterilizzati gie ttollerat tajjeb wara l-għoti ġol-vini. Hmura żgħira temporanja fis-sit minn fejn jingħata ġiet osservata wara applikazzjoni intraarterjali u wara għoti paravenuż. Madankollu, l-ebda tibdil istopatoloġiku avvers korrelanti ma seta' jiġi osservat li jindika n-natura temporanja ta' din l-osservazzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Mannitol
Sodium chloride
Histidine
Trehalose
Calcium chloride
Trometamol
Polysorbate 80
Glutathione (ridott).

Solvent

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi mhallat ma' prodotti mediċinali jew solvents oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara rikostituzzjoni, minn aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 3 sigħat f'temperatura ta' 25 °C.

Matul il-ħżin tiegħu, il-prodott għandu jinżamm f'temperatura ambjentali (mhux aktar minn 25 °C) għal perjodu waħdieni li ma jaqbiżx is-6 xhur. L-aħħar tas-6 xhur tal-ħżin f'temperatura ambjentali għandu jiġi rreġistrat fuq il-kartuna tal-prodott. Il-prodott ma jistax jiġi ritornat għal ħżin fi friġġ mill-ġdid.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

ADVATE bl-istrument BAXJECT II: Żomm il-kunnett tal-prodott fil-kartuna biex tilqa' mid-dawl.

ADVATE f'sistema BAXJECT III: Żomm il-folja ssiġillata fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kemm il-kunnett bit-trab kif ukoll il-kunnett li fih 2 ml ta' solvent huma ta' hġieg ta' tip I magħluqin b'tappijiet tal-lastku chlorobutyl jew bromobutyl. Il-prodott hu pprovdut f'wahda mill-konfigurazzjonijiet li ġejjin:

- ADVATE mal-istrument BAXJECT II: Kull pakkett fih kunnett tat-trab, kunnett li fih 2 ml solvent u strument għar-rikostituzzjoni (BAXJECT II).
- ADVATE f'sistema BAXJECT III: kull pakkett jikkonsisti minn sistema BAXJECT III lesta għall-użu f'folja ssiġillata (il-kunnett bit-trab u l-kunnett li fih 2 ml ta' solvent huma mmuntati minn qabel bis-sistema għar-rikostituzzjoni).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

ADVATE għandu jiġi amministrat ġol-vina wara rikostituzzjoni tal-prodott.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal kwalunkwe materja barranija magħmula minn frak u/jew telf fil-kulur.

Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u hielsa minn partikuli barranin. Tużax soluzzjonijiet li huma mċajpra jew li għandhom depożiti.

- Biex jingħata hija meħtieġa siringa *luer-lock*.
- Uża fi zmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni.
- Tpoġġix il-preparazzjoni fil-frigġ wara r-rikostituzzjoni.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Rikostituzzjoni bl-istrument BAXJECT II

- Għar-rikostituzzjoni uża biss l-ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet u l-istrument għar-rikostituzzjoni pprovduti fil-pakkett.
 - Tużax jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili tiegħu jew il-pakkett tiegħu jkunu bil-ħsara jew juru xi sinjal ta' taħsir.
 - Teknika Asettika għandha tintuża
1. Jekk il-prodott maħżun kien fil-frigġ, hu kemm l-ADVATE (trab) u l-kunjetti tas-solvent minn ġol-frigġ u hallihom jilhqu t-temperatura tal-kamra (bejn 15 °C u 25 °C).
 2. Aħsel idejk sew billi tuża s-sapun u l-ilma fietel.
 3. Nehhi t-tappijiet mill-kunjetti tat-trab u tas-solvent.
 4. Naddaf it-tappijiet bil-ġbajjar tal-alkohol. Qiegħed il-kunjetti fuq wiċċ ċatt u nadif.
 5. Iftaħ il-pakkett tal-istrument BAXJECT II billi tqaxxar l-ghatu tal-karta minghajr ma tmissi għewwa (Fig. a). Tnehhix l-istrument mill-pakkett. M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili jew il-pakkett ikunu bil-ħsara jew juru sinjali ta' taħsir.
 6. Aqleb il-pakkett u dahhal il-ponta iebša tal-plastik ġot-tapp tas-solvent. Aqbad il-pakkett mit-tarf tiegħu u iġbed il-pakkett minn fuq BAXJECT II (Fig. b). Tnehhix it-tapp il-blu mill-istrument BAXJECT II.
 7. Għal rikostituzzjoni għandhom jintużaw biss l-ilma sterilizzat għal injezzjonijiet u t-tagħmir ta' rikostituzzjoni fil-pakkett biss. B' BAXJECT II imwahhal mal-kunjett tas-solvent, aqleb is-sistema sabiex il-kunjett tas-solvent tkun fuq l-istrument. Dahhal il-ponta bajda tal-plastik ġot-tapp ta' ADVATE trab. Il-vakwu jiġbed is-solvent ġol-kunjett b' ADVATE trab (Fig. ċ).
 8. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jkun inhall. Aċċerta ruġek li l-ADVATE trab ikun inhall kompletament, inkella mhux is-sustanza rikostitwita kollha tghaddi mill-filtru tal-istrument. Il-prodott jinħall malajr (normalment f'anqas minn minuta). Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara u hielsa minn partikuli barranin.

Fig. a

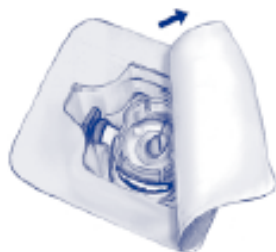


Fig. b

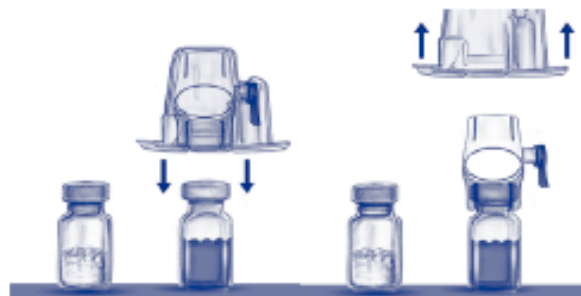


Fig. ċ



Rikostituzzjoni bis-sistema BAXJECT III

- Tużax jekk l-ghatu ma jkunx kompletament issiġillat fuq il-folja.

1. Jekk il-prodott ikun għadu maħzun fi friġġ, hu l-folja ssiġillata (li fiha l-kunjetti bit-trab u s-solvent immuntati minn qabel mas-sistema għar-rikostituzzjoni) mill-friġġ u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (bejn 15°C u 25°C).
2. Aħsel idejk bir-reqqa billi tuża sapun u ilma sħun.
3. Iftah il-pakkett ta' ADVATE billi tqaxxar l-għatu. Nehhi s-sistema BAXJECT III minn għol-folja.
4. Poġġi l-ADVATE fuq wiċċ ċatt bil-kunjett bis-solvent fuq (Fig. 1). Il-kunjett bis-solvent fih strixxa blu. Tnehhix l-għatu blu sakemm ma tinghatax istruzzjonijiet biex tagħmel hekk f'pass aktar tard.
5. B'id waħda żżomm l-ADVATE fis-sistema BAXJECT III, aghfas 'l isfel b'mod sod fuq il-kunjett bis-solvent bl-id l-oħra sakemm is-sistema tkun magħfusa kompletament u s-solvent inixxi 'l isfel għal għol-kunjett ta' ADVATE (Fig. 2). Tmejjilx is-sistema sakemm it-trasferiment ikun komplut.
6. Ivverifika li t-trasferiment tas-solvent ikun komplut. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jinhall. Aċċerta ruhek li t-trab ta' ADVATE ikun inhall kompletament, inkella mhux is-soluzzjoni rikostitwita kollha se tgħaddi minn għol-filtru tat-tagħmir. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'inqas minn 1 minuta). Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha materjal iehor.

Fig. 1

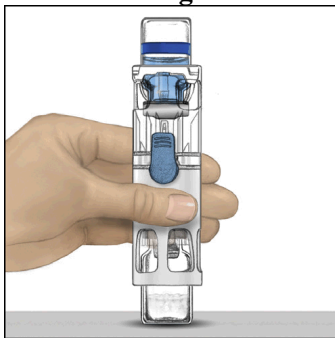


Fig. 2

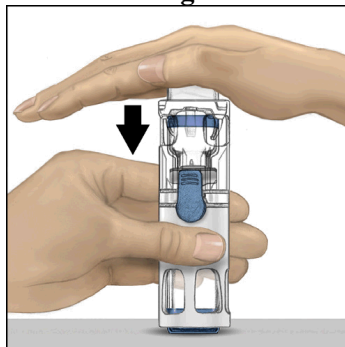
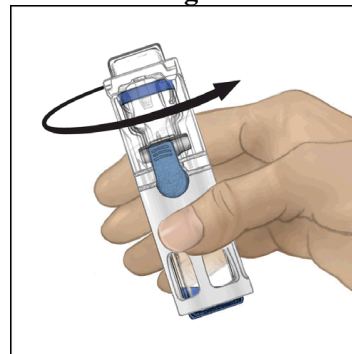


Fig. 3



Amministrazzjoni

Uża Teknika Asettika

Il-prodotti tal-medicina parenterali għandhom ikunu miflija għal xi frak qabel ma jinghataw, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara u bla kulur.

1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT II/BAXJECT III. **Tiġbidx arja għal ġos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Iġbed is-soluzzjoni rikostitwita ġos-siringa billi tiġbed il-plaġer lura bil-mod.
3. Aqla' s-siringa.
4. Wahhal labra farfett mas-siringa. Injetta għal għol-vina. Is-soluzzjoni għandha tkun amministrata bil-mod, b'rata kif ikun komdu l-pazjent biha imma li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. Ir-rata tal-polz għandha titkejjel qabel u waqt l-amministrazzjoni ta' ADVATE. Jekk issehh żieda sinifikanti, it-tnaqqis tar-rata tal-amministrazzjoni jew l-interruzzjoni temporanja tal-injezzjoni normalment jippermettu li s-sintomi jisparixxu minnufih (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/009

EU/1/03/271/019

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Marzu 2004

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 1500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ġeneralment kull kunjett fih 1500 IU ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa. ADVATE fih madwar 750 IU kull ml ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA), octocog alfa wara r-rikostituzzjoni.

Il-qawwa (Unitajiet Internazzjonali) hi stabbilita permezz ta' assaġġ kromogeniku tal-Farmakopoeia Ewropea. L-attività speċifika ta' ADVATE hi madwar 4 520-11 300 IU/mg proteina.

Octocog alfa (il-fattur VIII ta' koagulazzjoni tal-bniedem (rDNA)) huwa proteina ppurifikata li għandha 2332 aċidu aminiku. Huwa magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli tal-Ovarji ta' Hamsters Ċiniżi (CHO). Hu ippreparat mingħajr iż-żieda ta' proteina (eksogina) derivata mill-bniedem jew mill-annimali fil-proċess ta' tnissil ta' razez ċellulari, purifikazzjoni, u formulazzjoni finali.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Dan il-prodott mediċinali fih 0.45 mmol sodium (10 mg) kull kunjett.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab: Trab abjad għal offwajt li jitfarra.

Solvent: Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi ta' emorraġiji f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII). ADVATE huwa indikat f'kull grupp ta' età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'ADVATE għandha tinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-emofilja u b'appoġġ ta' risuxitazzjoni immedjatament disponibbli f'każ ta' anafilassi.

Pożoloġija

Id-doża u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni jiddependu fuq il-qawwa tan-nuqqas ta' fattur VIII, fuq il-lokazzjoni u l-firxa tal-fsada u fuq il-kundizzjoni klinika tal-pazjent.

In-numru ta' unitajiet ta' fattur VIII huwa espress f'Unitajiet Internazzjonali (IU), li huma konnessi mal-istandard tal-WHO għal prodotti ta' fattur VIII. L-attività ta' fattur VIII fil-plażma hija espressa jew bħala perċentwali (imqabbel mal-plażma uman normali) jew f'IU (imqabbel mal-Istandard Internazzjonali għall-fattur VIII fil-plażma).

Unità Internazzjonali (IU) waħda tal-attività ta' fattur VIII hija ekwivalenti għal dik il-kwantità ta' fattur VIII f'1 ml ta' plazma uman normali.

Trattament mitlub

Il-kalkolu tad-doża mehtieġa ta' fattur VIII hija bbażata fuq is-sejba empirika li IU wahda ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem ittella' l-attività tal-fattur VIII fil-plażma b'2 IU/dl. Id-doża mehtieġa hija stabbilita permezz tal-formola li ġejja:

$$\text{Unitajiet Mehtieġa (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{żieda mixtieqa ta' fattur VIII (\%)} \times 0.5.$$

Jekk isehhu l-kazijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandhiex taqa' taħt il-livell tal-attività fil-plażma indikat (f'% tan-normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti. It-tabella 1 li ġejja tista' tintuża bhala gwida għad-doża f'kazijiet ta' emorraġija u kirurġija:

Tabella 1 Gwida għal dożaġġ u episodji ta' emorraġija u kirurġija		
Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurġika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-dożi (sighat)/dewmien tat-terapija (ġranet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-ħalq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) għal mill-anqas ġurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruħu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) għal 3 – 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabbiltà akuta jirrisolvu ruħhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-ħajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) sakemm it-theddida ttrisolvi ruħha.
Kirurġija		
<i>Minuri</i> Inkluz il-qlugh ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin), għal mill-anqas ġurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taħt is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem ohra biex iżżomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).

Id-doża u l-frekwenza tal-amministrazzjoni għandhom ikunu adattati għar-reazzjoni klinika fil-każ individwali. F'ċerti ċirkostanzi (eż. Il-preżenza ta' impeditur tat-tajter baxx) jistgħu jkunu neċessarji dozi akbar minn daww ikkalkolati meta tintuża l-formula.

Matul il-kors tal-kura, hija rakkomandata determinazzjoni xierqa tal-livelli tal-fattur VIII fil-plażma biex tiggwida d-doża li għandha tkun amministrata u l-frekwenza tal-injezzjonijiet ripetuti. F'każ ta' interventi kirurġiċi maġġuri b'mod partikolari, is-sorveljanza preċiża tat-terapija ta' sostituzzjoni permezz ta' analizi fuq l-attività tal-fattur VIII fil-plażma hija indispensabbli. Pazjenti individwali

jista' jkollhom reazzjoni differenti għall-fattur VIII, jilhq li livelli differenti ta' irkupru *in vivo* u juru *half lives* differenti.

Profilassi

Għal profilassi fit-tul kontra l-emorragija f'pazjenti b'emofilja A severa, id-dozi li ġeneralment jingħataw huma 20 sa 40 IU ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem f'intervalli ta' 2 jew 3 ijiem.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal trattament fuq talba, id-dożagġ f'pazjenti pedjatriki (0 sa 18-il sena) mhuwiex differenti minn dak ta' pazjenti adulti. F'pazjenti li għandhom inqas minn 6 snin, huma rrakkomandati d-dozi ta' 20 sa 50 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem, 3 sa 4 drabi fil-ġimgha għal terapija profilattika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

ADVATE għandu jkun mogħti gol-vina. F'każ li għandu jingħata minn persuna li mhix professjonista tal-kura tas-saħħa, hu meħtieġ li tingħata taħriġ.

Ir-rata tal-amministrazzjoni għandha tkun stabbilita, biex tiġi żgurata l-kumdità tal-pazjent sa massimu ta' 10 ml/min.

Wara rikostituzzjoni, is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur, hielsa minn frak barrani u għandha pH ta' 6.7 sa 7.3.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 jew għall-proteini tal-ġurdien jew tal-ħamster.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati b'ADVATE. Il-prodott fih traċċi ta' proteini tal-ġurdien u tal-ħamster. Jekk isehħu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex iwaqqfu immedjatament l-użu tal-prodott u jikkuntattjaw lit-tobba tagħhom. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu ħorriqja, urtikarja ġeneralizzata, għafis tas-sider, tharhir, pressjoni baxxa u anafilassi.

F'każ ta' xokk, għandha tiġi implimentata l-kura medika standard għal xokk.

Inibituri

Il-formazzjoni ta' antikorpi li jinnewtralizzaw (inibituri) lil fattur VIII hija kumplikazzjoni magħrufa fil-ġestjoni ta' individwi b'emofilja A. Dawn l-inibituri huma normalment immunoglobulini IgG diretti lejn l-attività prokoagulant tal-fattur VIII, li jiġu kwantifikati f'Unitajiet Bethesda (BU) għal kull ml ta' plazma billi tintuża l-analiżi modifikata (modified assay). Ir-riskju tal-iżvilupp ta' inibituri huwa kkorrelat mas-severità tal-marda, kif ukoll mal-esponiment għall-fattur VIII, fejn dan ir-riskju huwa l-ogħla fi żmien l-ewwel 20 jum tal-esponiment. F'każijiet rari, inibituri jistgħu jiżviluppaw wara l-ewwel 100 jum tal-esponiment.

Każijiet ta' inibituri rikorrenti (titru baxx) ġew osservati wara li pazjenti nbidlitilhom it-terapija minn prodott li fih fattur VIII għal iehor wara li ġew ikkurati qabel b'aktar minn 100 jum ta' esponiment

u kellhom storja preċedenti ta' żvilupp ta' inibituri. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kwalunkwe bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti milli minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali, il-pazjenti kollha kkurati bi prodotti li fihom fattur tal-koagulazzjoni VIII għandhom ikunu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju. Jekk il-livelli tal-plażma mistennija tal-attività tal-fattur VIII ma jintlahqux, jew jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata b'doża xierqa, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur tal-fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, terapija tal-fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għandhom jiġu kkunsidrati opzjonijiet terapewtiċi oħrajn. Il-ġestjoni ta' pazjenti b'hal dawn għandha titmexxa minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' emofilja u b'inibituri tal-fattur VIII.

Applikazzjoni hażina ta' ADVATE

Għal ADVATE rikostitwit f'2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet sterilizzati, applikazzjoni hażina (intraarterjalment jew b'mod paravenuż) tista' twassal għal reazzjonijiet ħfief fis-sit tal-injezzjoni li jdumu ftit, b'hal tbenġil u eritema.

Kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter fil-kura

Jekk it-tagħmir għal aċċess venuż ċentrali (CVAD) hu meħtieġ, ir-riskju ta' kumplikazzjonijiet relatati ma' CVAD li jinkludu infezzjonijiet lokali, batteremija u trombożi fis-sit tal-kateter, għandhom jiġu kkunsidrati.

Konsiderazzjonijiet marbuta mas-sustanza mhux attiva

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg sodium f'kull kunjett ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rrakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Huwa rrakkomandat ħafna li kull darba li ADVATE jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinżamm rabta bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika:

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' ADVATE jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Ma sarux studji fuq ir-riproduzzjoni tal-annimali b'fattur VIII. Minhabba każijiet rari ta' emofilja A fin-nisa, esperjenza li tirrigwarda l-użu ta' fattur VIII waqt it-tqala u t-treddigh mhix disponibbli. Għaldaqstant, il-fattur VIII m'għandux jintuża waqt it-tqala u t-treddigh għajr biss meta ikun hemm bżonn ċar għalih.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ADVATE ma jaffettwax il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Studji kliniċi b'ADVATE inkludew 418-il individwu b'għallinqas espożizzjoni waħda għal ADVATE li b'kollox irrapportaw 93 reazzjoni avversa għall-mediċina (ADRs). L-ADRs li seħħew

fl-akbar frekwenza kienu l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti għal fattur VIII (impedituri), uġigh ta' ras u deni.

Sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu anġioedema, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard, hmura fil-wiċċ, ħakk ġeneralizzat, uġigh ta' ras, horriqija, pressjoni baxxa, letargija, dardir, irrikwitezza, takikardija, għafis fuq is-sider, tagħrix, rimettar, tharħir) ġew osservati b'mod rari u fi xi każijiet jistgħu jgħallu għal anafilassi severa (inklud xokk).

L-iżvilupp ta' antikorpi għall-proteina tal-ġrieden u/jew tal-ħamster b'reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva relatata jista' jiġi osservat.

L-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) jista' jseħh f'pazjenti b'emofilja A kkurati b'fattur VIII, li jinkludi b'ADVATE. Jekk isehhu tali inibituri, il-kundizzjoni sejra timmanifesta ruħha bħala rispons kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rrakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru ta' emofilja speċjalizzat.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 2 li ġejja tipprovi l-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina fi provi kliniċi u minn rappurtagġ spontanju. It-tabella hija skont il-klassifikazzjoni tal-organi tas-sistema MedDRA (SOC u Livell ta' Terminu Ppreferut).

Il-kategoriji ta' frekwenza huma mfissra skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal medicina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza	Mhux komuni
	Laringite	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Inibizzjoni ta' FVIII	Mhux komuni (PTPs) ^d Komuni ħafna (PUPs) ^d
	Limfangite	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni anafilattika	Mhux magħrufa
	Sensittività eċċessiva ^c	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigh ta' ras	Komuni
	Sturdament	Mhux komuni
	Indeboliment tal-memorja	Mhux komuni
	Sinkope	Mhux komuni
	Rogħda	Mhux komuni
	Emigranja	Mhux komuni
	Togħma ħażina	Mhux komuni
Disturbi fl-ġhajnejn	Infjammazzjoni tal-ġhajnejn	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjonijiet	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Ematoma	Mhux komuni
	Fawra tal-menopawsa	Mhux komuni
	Sfurija	Mhux komuni
Disturi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispnea	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Mhux komuni
	Uġigh fin-naħa ta' fuq tal-addome	Mhux komuni
	Nawsja	Mhux komuni
	Rimettar	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ħakk	Mhux komuni
	Raxx	Mhux komuni

Tabella 2 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi għal mediċina (ADRs) fi provi kliniċi u minn rapporti spontanji		
Sistema tal-Klassifika ta' l-Organu Standard MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza^a
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Tagħriq żejjed	Mhux komuni
	Urtikarja	Mhux komuni
	Deni	Komuni
	Edima periferali	Mhux komuni
	Ugħigh fis-sider	Mhux komuni
	Skumdità fis-sider	Mhux komuni
	Tertir	Mhux komuni
	Sensazzjoni ta' anormalità	Mhux komuni
	Ematoma fis-sit tat-titqib tal-vażi	Mhux komuni
	Għeja kbira	Mhux magħrufa
	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Mhux magħrufa
	Telqa	Mhux magħrufa
Investigazzjonijiet	Għadd miżjud ta' Monoċiti	Mhux komuni
	Tnaqqis fil-livell ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni ^b	Mhux komuni
	Ematokrit imnaqqas	Mhux komuni
	Test tal-laboratorju abnormali	Mhux komuni
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Kumplikazzjonijiet wara l-proċedura	Mhux komuni
	Emorragija wara l-proċedura	Mhux komuni
	Reazzjoni fil-post tal-proċedura	Mhux komuni

- a) Ikkalkulati msejjes fuq in-numru totali ta' pazjenti li rċievew ADVATE (418).
- b) It-tnaqqis mhux mistenni fil-livelli ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni sehh f'pazjent wiehed waqt infużjoni kontinwa ta' ADVATE wara l-kirurġija (granet ta' wara l-operazzjoni 10-14). L-emostażi nżammet f'kull waqt matul dan il-perijodu u kemm il-livelli ta' fattur VIII fil-plażma kif ukoll ir-rati ta' eliminazzjoni ġew lura għal-livelli normali sal-15-il jum ta' wara l-operazzjoni. L-analizi fuq l-impeditur tal-fattur VIII li saru wara li tlestiet l-infużjoni kontinwa u meta ntemm l-istudju tat riżultat negattiv.
- c) ADR spjegati fis-sezzjoni ta' hawn taht.
- d) Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodotti kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel, PUPs = pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

ADRs speċifiċi għal residwi mill-proċess tal-manifattura

Mill-229 pazjent ikkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-proteina taċ-ċellula tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO), 3 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti fit-tajters, 4 urew qċaċet sostenuti jew ponot għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn, iżda l-ebda sintomu kliniku. Mill-229 pazjent kkurat li ġew eżaminati għal antikorpi għall-IgG tal-ġrieden, 10 urew xejra 'l fuq statistikament sinifikanti, 2 urew qċċata sostnuta jew ponta għaddiena u pazjent wiehed kellu t-tnejn. Erbgħa minn dawn il-pazjenti rrapportaw episodji iżolati ta' urtikarja, ħakk, raxx, u livelli daqsxejn għoljin ta' eosinofil fost espożizzjonijiet ripetuti għall-prodott studjat.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet tat-tip allergiku jinkludu anafilassi u dehru permezz ta' sturdament, parestesiji, raxx, fwawar, nefha fil-wiċċ, urtikarja, u ħakk.

Popolazzjoni pedjatrika

Minbarra l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienu kkurati qabel (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, l-ebda differenzi speċifiċi għall-età ma ġew osservati fl-ADRs fl-istudji kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman ma ġie rrapportat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiemorraġiċi: fattur VIII tal-koagulazzjoni tad-demem. Kodiċi ATC: B02BD02.

Il-fattur VIII/kumpless tal-Fattur von Willebrand jikkonsisti f'żewġ molekuli (fattur VIII u l-fattur von Willebrand) b'funzjonijiet fiżjoloġiċi differenti. ADVATE fih il-fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti (octocog alfa), glikoproteina li hi bijoloġikament ekwivalenti għal glikoproteina ta' fattur VIII li tinsab fil-plażma tal-bniedem.

Octocog alfa hija glikoproteina li tikkonsisti f'2,332 aċidu amminiku b'piż molekulari ta' madwar 280 kD. Meta jingħata b'infużjoni għo pazjent b'emofilja, octocog alfa jorbot mal-fattur endoġenu von Willebrand fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent. Il-fattur VIII attivatt jahdem bħala Ko-fattur għall-Fattur IX attivatt, jaċċellera l-bdil ta' Fattur X għal Fattur X attivatt. Il-Fattur X attivatt jaqleb il-protrombina fi trombina. It-trombina mbagħad tibdel il-fibrinogen f'fibrin u jista' jinholq embolu. L-emofilja A hija marda ereditarja fil-koagulazzjoni tad-demem marbuta mas-sess li hija kkawżata minn livelli mnaqqsin fl-attività tal-fattur VIII u tirriżulta f'emorraġija abbondanti għal għol-gogi, il-muskoli jew organi interni, jew b'mod naturali jew bħala riżultat ta' trawma aċċidentali jew kirurġika. Il-livelli tal-fattur VIII fil-plażma jiżiedu bit-terapija ta' sostituzzjoni, u b'hekk jippermettu korrezzjoni temporanja għan-nuqqas tal-fattur u l-korrezzjoni tat-tendenza għal fsada.

Ingabret dejta dwar l-Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'impedituri. Fis-sottostudju ta' studju 060103 dwar PUPs, kura ITI fi 11-il PUP kienu dokumentati. Saret evalwazzjoni retrospettiva taċ-chart għal 30 individwu pedjatriku fuq ITI (fi studju 060703). Reġistru prospettiv mingħajr intervent (PASS-INT-004) iddokumenta ITI f'44 individwu adult pedjatriku li 36 minnhom lestew it-terapija ta' ITI. Id-dejta turi li tista' tinkiseb it-tolleranza immuni.

Fi studju 060201, żewġ skemi ta' kura bi profilassi fit-tul tqabblu fi 53 PTPs: skeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika individwalizzata (fil-medda ta' 20 sa 80 IU ta' fattur VIII għal kull kg piż tal-ġisem f'intervalli ta' 72 ± 6 sigħat, $n=23$) bi skeda ta' dożaġġ profilattika standard (20 sa 40 IU/kg kull 48 ± 6 sigħat, $n=30$). L-iskeda ta' dożaġġ iggwidata farmakokinetika (skont formula speċifika) ġiet immirata sabiex iżomm livelli minimi tal-fattur VIII $\geq 1\%$ fl-intervall ta' bejn doża u oħra ta' 72 siegħa. Id-dejta minn dan l-istudju turi li ż-żewġ skedi ta' dożaġġ profilattiki huma komparabbli fir-rigward tat-tnaqqis tar-rata ta' fsada.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'ADVATE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) f'"Induzzjoni tat-Tolleranza Immuni (ITI) f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali) li żviluppaw impedituri għal fattur VIII" u "kura u profilassi ta' fsada f'pazjenti b'emofilja A (nuqqas tal-fattur VIII kongenitali)". (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-istudji farmakokinetiċi kollha b'ADVATE saru f'pazjenti li kienu trattati qabel għal emofilja A severa jew moderatament severa (linja bażi ta' riferiment ta' fattur VIII $\leq 2\%$). L-analiżi tal-kampjuni tal-plażma tmexxew f'laboratorju ċentrali permezz ta' analiżi tat-tagħqid tad-demem f'fażi waħda.

Total ta' 195 individwu b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi $< 1\%$) ipprovdew parametri PK li ġew inkluzi fis-sett ta' analiżi PK Skont il-Protokoll. Kategoriji ta' dawn l-analiżi għal tfal żgħar hafna (1 xahar sa < 5 sentejn), tfal (sentejn sa < 5 snin), tfal ikbar fl-età (5 snin sa < 12 -il sena),

adolesxenti (12-il sena sa <18-il sena), u adulti (minn 18-il sena 'l fuq) intużaw biex jinghata sommarju tal-parametri PK, fejn l-età giet definita bħala l-età fil-hin ta' infużjoni PK.

Tabella 3 Sommarju tal-Parametri Farmakokinetiċi ta' ADVATE skont il-Grupp ta' Età b'emofilja A severa (fattur VIII tal-linja bażi < 1%)					
Parametru (± devjazzjoni standard medja)	Tfal żgħar hafna (n=5)	Tfal (n=30)	Tfal ikbar fl-età (n=18)	Adolesxenti (n=33)	Adulti (n=109)
AUC totali (IU*h/dl)	1362.1 ± 311.8	1180.0 ± 432.7	1506.6 ± 530.0	1317.1 ± 438.6	1538.5 ± 519.1
Irkupru Inkrimentali Aġġustat f' C _{max} (IU/dl għal kull IU/kg) ^a	2.2 ± 0.6	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.6
Half-life (h)	9.0 ± 1.5	9.6 ± 1.7	11.8 ± 3.8	12.1 ± 3.2	12.9 ± 4.3
Konċentrazzjoni Massima fil-Plasma Wara l-Infużjoni (IU/dl)	110.5 ± 30.2	90.8 ± 19.1	100.5 ± 25.6	107.6 ± 27.6	111.3 ± 27.1
Hin Medju ta' Residenza (h)	11.0 ± 2.8	12.0 ± 2.7	15.1 ± 4.7	15.0 ± 5.0	16.2 ± 6.1
Volum ta' Distribuzzjoni fi Stat Fiss (dl/kg)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2
Eliminazzjoni (ml/kg*h)	3.9 ± 0.9	4.8 ± 1.5	3.8 ± 1.5	4.1 ± 1.0	3.6 ± 1.2

^{a)} Ikkalkulat bħala (C_{max} - Fattur VIII tal-linja bażi) diviż bid-doża f' IU/kg, fejn C_{max} huwa l-kejl tal-Fattur VIII wara l-infużjoni massimali.

Is-sigurtà u l-effikaċja emostatika ta' ADVATE fil-popolazzjoni pedjatrika huma simili għal dawk ta' pazjenti adulti. L-irkupru aġġustat u l-half-life terminali (t_{1/2}) kienu madwar 20% aktar baxxi fi tfal żgħar (ta' inqas minn 6 snin) milli fl-adulti, li jista' jkun dovut parti għal volum akbar magħruf tal-plażma għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem f' pazjenti iżgħar.

Attwalment m'hemmx tagħrif farmakokinetiku disponibbli dwar ADVATE fuq pazjenti li ma kinux ġew ikkurati qabel.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku akut, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku lokali u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Studju dwar it-tolleranza lokali fil-fniek wera li ADVATE rikostitwit f' 2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet sterilizzati gie ttollerat tajjeb wara l-ġhoti ġol-vini. Hmura żgħira temporanja fis-sit minn fejn jinghata giet osservata wara applikazzjoni intraarterjali u wara ġhoti paravenuż. Madankollu, l-ebda tibdil istopatoloġiku avvers korrelanti ma seta' jiġi osservat li jindika n-natura temporanja ta' din l-osservazzjoni.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Mannitol

Sodium chloride

Histidine

Trehalose

Calcium chloride
Trometamol
Polysorbate 80
Glutathione (ridott).

Solvent

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi mhallat ma' prodotti mediċinali jew solventi oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara rikostituzzjoni, minn aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 3 sigħat f'temperatura ta' 25 °C.

Matul il-ħżin tiegħu, il-prodott għandu jinżamm f'temperatura ambjentali (mhux aktar minn 25 °C) għal perjodu waħdieni li ma jaqbiżx is-6 xhur. L-aħħar tas-6 xhur tal-ħżin f'temperatura ambjentali għandu jiġi rreġistrat fuq il-kartuna tal-prodott. Il-prodott ma jistax jiġi ritornat għal ħżin fi friġġ mill-ġdid.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

ADVATE bl-istrument BAXJECT II: Żomm il-kunjett tal-prodott fil-kartuna biex tilqa' mid-dawl.

ADVATE f'sistema BAXJECT III: Żomm il-folja ssiġillata fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kemm il-kunjett bit-trab kif ukoll il-kunjett li fih 2 ml ta' solvent huma ta' hġieġ ta' tip I magħluqin b'tappijiet tal-lastku chlorobutyl jew bromobutyl. Il-prodott hu pprovdut f'wahda mill-konfigurazzjonijiet li ġejjin:

- ADVATE mal-istrument BAXJECT II: Kull pakkett fih kunjett tat-trab, kunjett li fih 2 ml solvent u strument għar-rikostituzzjoni (BAXJECT II).
- ADVATE f'sistema BAXJECT III: kull pakkett jikkonsisti minn sistema BAXJECT III lesta għall-użu f'folja ssiġillata (il-kunjett bit-trab u l-kunjett li fih 2 ml ta' solvent huma mmuntati minn qabel bis-sistema għar-rikostituzzjoni).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

ADVATE għandu jiġi amministrat ġol-vina wara rikostituzzjoni tal-prodott.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal kwalunkwe materja barranija magħmula minn frak u/jew telf fil-kulur.

Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u hielsa minn partikuli barranin.

Tużax soluzzjonijiet li huma mċajpra jew li għandhom depożiti.

- Biex jingħata hija meħtieġa siringa *luer-lock*.
- Uża fi żmien tliet sigħat wara r-rikostituzzjoni.

- Tpoġġix il-preparazzjoni fil-frigġ wara r-rikostituzzjoni.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Rikostituzzjoni bl-istrument BAXJECT II

- Għar-rikostituzzjoni uża biss l-ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet u l-istrument għar-rikostituzzjoni pprovduti fil-pakkett.
 - Tużax jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili tiegħu jew il-pakkett tiegħu jkun bil-ħsara jew juru xi sinjal ta' taħsir.
 - Teknika Asettika għandha tintuża
1. Jekk il-prodott maħżun kien fil-frigġ, hu kemm l-ADVATE (trab) u l-kunjetti tas-solvent minn ġol-frigġ u hallihom jilhq u t-temperatura tal-kamra (bejn 15 °C u 25 °C).
 2. Aħsel idejk sew billi tuża s-sapun u l-ilma fietel.
 3. Nehhi t-tappijiet mill-kunjetti tat-trab u tas-solvent.
 4. Naddaf it-tappijiet bil-ġbajjar tal-alkohol. Qieghed il-kunjetti fuq wiċċ ċatt u nadif.
 5. Iftaħ il-pakkett tal-istrument BAXJECT II billi tqaxxar l-għatu tal-karta mingħajr ma tmiss gewwa (Fig. a). Tnehhix l-istrument mill-pakkett. M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili jew il-pakkett ikunu bil-ħsara jew juru sinjali ta' taħsir.
 6. Aqleb il-pakkett u dahhal il-ponta iebsa tal-plastik ġot-tapp tas-solvent. Aqbad il-pakkett mit-tarf tiegħu u iġbed il-pakkett minn fuq BAXJECT II (Fig. b). Tnehhix it-tapp il-blu mill-istrument BAXJECT II.
 7. Għal rikostituzzjoni għandhom jintużaw biss l-ilma sterilizzat għal injezzjonijiet u t-tagħmir ta' rikostituzzjoni fil-pakkett biss. B' BAXJECT II imwahhal mal-kunjett tas-solvent, aqleb is-sistema sabiex il-kunjett tas-solvent tkun fuq l-istrument. Dahhal il-ponta bajda tal-plastik ġot-tapp ta' ADVATE trab. Il-vakwu jiġbed is-solvent ġol-kunjett b' ADVATE trab (Fig. ċ).
 8. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jkun inhall. Aċċerta ruhek li l-ADVATE trab ikun inhall kompletament, inkella mhux is-sustanza rikostitwita kollha tgħaddi mill-filtru tal-istrument. Il-prodott jinħall malajr (normalment f'anqas minn minuta). Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara u hielsa minn partikuli barranin.

Fig. a

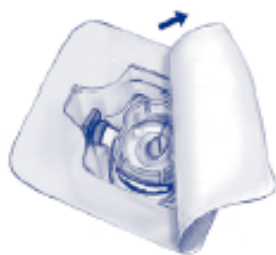


Fig. b

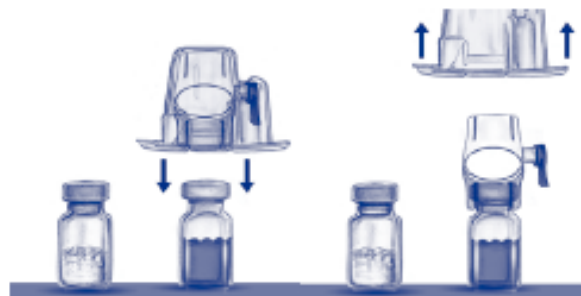


Fig. ċ

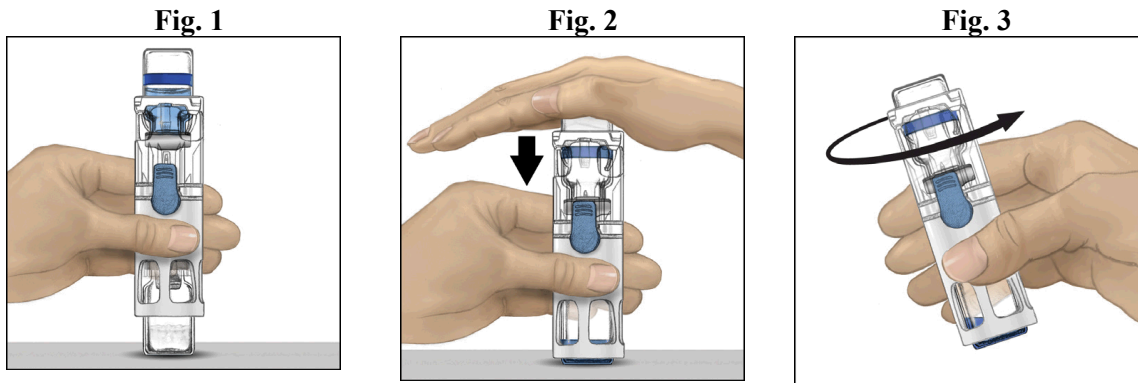


Rikostituzzjoni bis-sistema BAXJECT III

- Tużax jekk l-għatu ma jkunx kompletament issiġillat fuq il-folja.
1. Jekk il-prodott ikun għadu maħżun fi frigġ, hu l-folja ssiġillata (li fiha l-kunjetti bit-trab u s-solvent immuntati minn qabel mas-sistema għar-rikostituzzjoni) mill-frigġ u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (bejn 15°C u 25°C).
 2. Aħsel idejk bir-reqqa billi tuża sapun u ilma shun.
 3. Iftaħ il-pakkett ta' ADVATE billi tqaxxar l-għatu. Nehhi s-sistema BAXJECT III minn ġol-folja.
 4. Poġġi l-ADVATE fuq wiċċ ċatt bil-kunjett bis-solvent fuq (Fig. 1). Il-kunjett bis-solvent fih strixxa blu. Tnehhix l-għatu blu sakemm ma tinghatax istruzzjonijiet biex tagħmel hekk f'pass aktar tard.
 5. B'id wahda żżomm l-ADVATE fis-sistema BAXJECT III, aghfas 'l isfel b'mod sod fuq il-kunjett bis-solvent bl-id l-oħra sakemm is-sistema tkun magħfusa kompletament u s-solvent

inixxi 'l isfel għal ġol-kunjett ta' ADVATE (Fig. 2). Tmejjilx is-sistema sakemm it-trasferiment ikun komplut.

6. Ivverifika li t-trasferiment tas-solvent ikun komplut. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jinhall. Aċċerta ruġek li t-trab ta' ADVATE ikun inhall kompletament, inkella mhux is-soluzzjoni rikostitwita kollha se tgħaddi minn ġol-filtru tat-tagħmir. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'inqas minn 1 minuta). Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha materjal iehor.



Amministrazzjoni Uża Teknika Asettika

Il-prodotti tal-medicina parenterali għandhom ikunu miflija għal xi frak qabel ma jingħataw, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara u bla kulur.

1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT II/BAXJECT III. **Tigbidx arja għal ġos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Igbed is-soluzzjoni rikostitwita ġos-siringa billi tigbed il-planger lura bil-mod.
3. Aqla' s-siringa.
4. Wahhal labra farfett mas-siringa. Injetta għal ġol-vina. Is-soluzzjoni għandha tkun amministrata bil-mod, b'rata kif ikun komdu l-pazjent biha imma li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. Ir-rata tal-polz għandha titkejjel qabel u waqt l-amministrazzjoni ta' ADVATE. Jekk issehh zieda sinifikanti, it-tnaqqis tar-rata tal-amministrazzjoni jew l-interruzzjoni temporanja tal-injezzjoni normalment jippermettu li s-sintomi jisparixxu minnufih (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/010
EU/1/03/271/020

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 ta' Marzu 2004

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Diċembru 2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U
L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

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

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

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD L-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

ANNESS III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A.TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (STRUMENT BAXJECT II)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 250 IU octocog alfa, madwar 50 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, u glutathione (ridott).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni.

Kontenut: kunjett b'250 IU octocog alfa, kunjett b'5 ml ilma sterili għall-injezzjonijiet, apparat wiehed BAXJECT II.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed ġol-vina, wara r-rikostituzzjoni.
Għoti ta' doża waħda biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:
Tmiem tal-perjodu ta' 6 xhur, jekk mahzun f'temperatura ambjentali:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża minnufih jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhażen f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal perjodu wieħed ta' mhux aktar minn 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 250

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (STRUMENT BAXJECT II)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 250 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.
octocog alfa
Għal użu IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jintuża darba biss

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

250 IU octocog alfa.

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GAS-SOLVENT (STRUMENT BAXJECT II)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

5 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (SISTEMA BAXJECT III)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 250 IU octocog alfa, madwar 50 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, u glutathione (ridott).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni.

Kontenut: kunjett b'250 IU octocog alfa u kunjett b'5 ml ilma sterili għall-injezzjonijiet immuntat minn qabel f'sistema BAXJECT III.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Għoti ta' doża waħda biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:
Tmiem tal-perjodu ta' 6 xhur, jekk mażzun f'temperatura ambjentali:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża minnufih jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhażen f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal perjodu wiehed ta' mhux aktar minn 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 250

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI TIKKETTA TAL-FOLJA (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.
Tużax jekk il-pakkett ikun miftuħ jew ikun fih il-ħsara.
Kunnett bit-trab u 5 ml ta' solvent immuntati minn qabel f' sistema BAXJECT III.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-ASSEMBLY (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADVATE 250

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

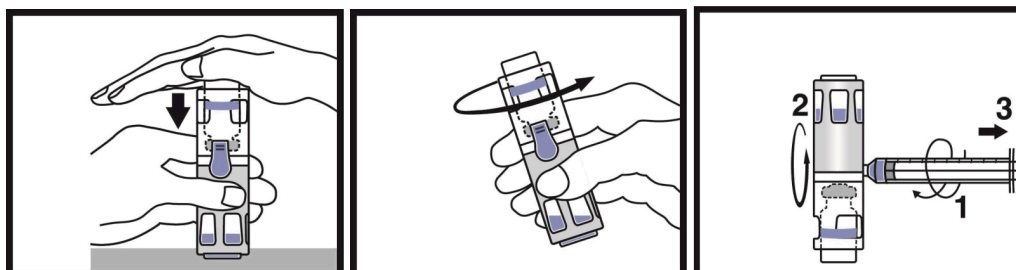
3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN



TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 250

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (SISTEMA BAXJECT III)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (STRUMENT BAXJECT II)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 500 IU octocog alfa, madwar 100 IU/ml wara r-rikostituzzjoni

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, u glutathione (ridott).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni.

Kontenut: kunjett b'500 IU octocog alfa, kunjett b'5 ml ilma sterelizzat għall-injezzjonijiet, apparat wieħed BAXJECT II.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed ġol-vina, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:
Tmiem tal-perjodu ta' 6 xhur, jekk mażżun f'temperatura ambjentali:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża minnufih jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhażen f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal perjodu wiehed ta' mhux aktar minn 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 500

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (STRUMENT BAXJECT II)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 500 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.
octocog alfa
Għal użu IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jintuża darba biss.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

500 IU octocog alfa

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (STRUMENT BAXJECT II)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

5 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (SISTEMA BAXJECT III)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 500 IU octocog alfa, madwar 100 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, u glutathione (ridott).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni.

Kontenut: kunjett b'500 IU octocog alfa u kunjett b'5 ml ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet immuntat minn qabel f'sistema BAXJECT III.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed ġol-vina, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba wahda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:
Tmiem tal-perjodu ta' 6 xhur, jekk mażzun f'temperatura ambjentali:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża minnufih jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhażen f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal perjodu wiehed ta' mhux aktar minn 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 500

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI TIKKETTA TAL-FOLJA (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.
Tużax jekk il-pakkett ikun miftuħ jew ikun fih il-ħsara.
Kunnett bit-trab u 5 ml ta' solvent immuntati minn qabel f' sistema BAXJECT III.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-ASSEMBLY (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADVATE 500

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

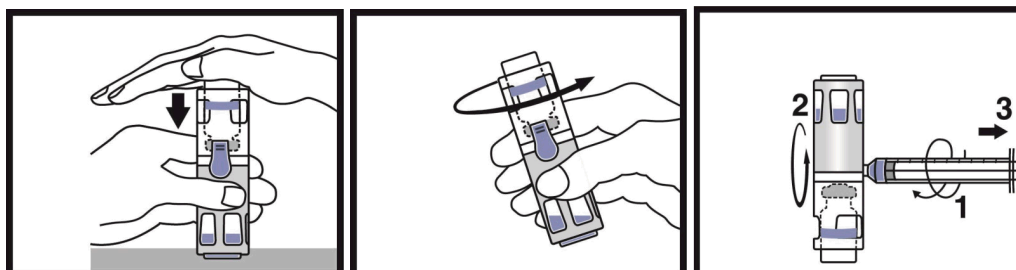
3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN



TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 500

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (SISTEMA BAXJECT III)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (STRUMENT BAXJECT II)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 1000 IU octocog alfa, madwar 200 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, u glutathione (ridott).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni.

Kontenut: kunjett b'1000 IU octocog alfa, kunjett b'5 ml ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet, apparat wiehed BAXJECT II.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed ġol-vina, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:
Tmiem tal-perjodu ta' 6 xhur, jekk mażzun f'temperatura ambjentali:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża minnufih jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-frیža.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinħażen f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal perjodu wieħed ta' mhux aktar minn 6 xhur.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 1000

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (STRUMENT BAXJECT II)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 1000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.
octocog alfa
Għal użu IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jintuża darba biss

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:.

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

1000 IU octocog alfa.

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (STRUMENT BAXJECT II)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

5 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (SISTEMA BAXJECT III)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 1000 IU octocog alfa, madwar 200 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, u glutathione (ridott).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni.

Kontenut: kunjett b'1000 IU octocog alfa u kunjett b'5 ml ilma sterelizzat għall-injezzjonijiet immuntat minn qabel f' sistema BAXJECT III.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed ġol-vina, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:
Tmiem tal-perjodu ta' 6 xhur, jekk mażzun f'temperatura ambjentali:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża minnufih jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhażen f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal perjodu wiehed ta' mhux aktar minn 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/013

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medikinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 1000

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI TIKKETTA TAL-FOLJA (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADVATE 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.
Tużax jekk il-pakkett ikun miftuħ jew ikun fih il-ħsara.
Kunnett bit-trab u 5 ml ta' solvent immuntati minn qabel f' sistema BAXJECT III.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-ASSEMBLY (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 1000

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

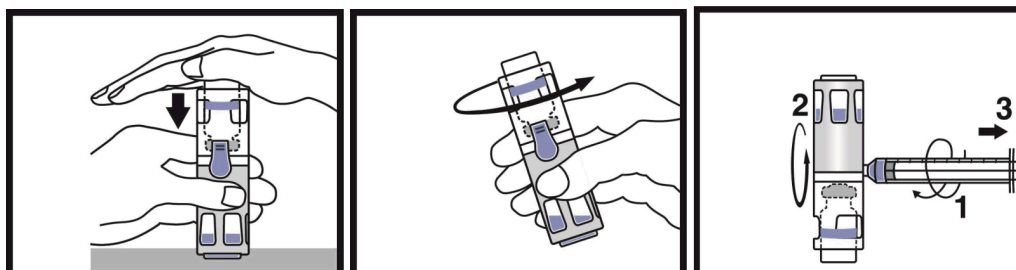
3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN



TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 1000

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (SISTEMA BAXJECT III)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (STRUMENT BAXJECT II)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 1500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 1500 IU octocog alfa, madwar 300 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, u glutathione (ridott).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni.

Kontenut: kunjett b'1500 IU octocog alfa, kunjett b'5 ml ilma sterili għall-injezzjonijiet, apparat wieħed BAXJECT II.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed ġol-vina, wara r-rikostituzzjoni.
Għoti ta' doża waħda biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:
Tmiem tal-perjodu ta' 6 xhur, jekk mażzun f'temperatura ambjentali:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża minnufih jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-frیža.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinħażen f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal perjodu wiehed ta' mhux aktar minn 6 xhur.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 1500

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (STRUMENT BAXJECT II)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 1500 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.
octocog alfa
Għal użu IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jintuża darba biss

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

1500 IU octocog alfa.

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GAS-SOLVENT (STRUMENT BAXJECT II)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

5 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (SISTEMA BAXJECT III)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 1500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 1500 IU octocog alfa, madwar 300 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, u glutathione (ridott).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għal injezzjoni.

Kontenut: kunjett b'1500 IU octocog alfa u kunjett b'5 ml ilma sterili għall-injezzjonijiet immuntat minn qabel f'sistema BAXJECT III.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jittiehed ġol-vina, wara r-rikostituzzjoni.
Għoti ta' doża waħda biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:
Tmiem tal-perjodu ta' 6 xhur, jekk mażżun f'temperatura ambjentali:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża minnufih jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Taghmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhażen f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal perjodu wiehed ta' mhux aktar minn 6 xhur.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/014

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 1500

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI TIKKETTA TAL-FOLJA (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 1500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.
Tużax jekk il-pakkett ikun miftuħ jew ikun fih il-ħsara.
Kunnett bit-trab u 5 ml ta' solvent immuntati minn qabel f' sistema BAXJECT III.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-ASSEMBLY (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADVATE 1500

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

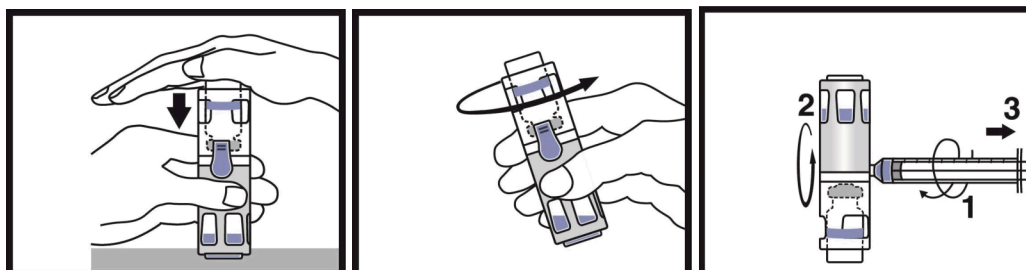
3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN



TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 1500 IU

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GAS-SOLVENT (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (STRUMENT BAXJECT II)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 2000 IU octocog alfa, madwar 400 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, glutathione (imnaqqas).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kontenut: 1 kunjett b'2000 IU ta' octocog alfa, 1 kunjett b'5 ml ta' ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet, 1 strument BAXJECT II.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

Tmien ta' perjodu ta' 6 xhur, jekk jinħażen fit-temperatura tal-kamra:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża immedjatement jew fi żmien 3 sığhat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friża.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhažen fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu wiehed sa 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 2000

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (STRUMENT BAXJECT II)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 2000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jintuża darba biss.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2000 IU ta' octocog alfa

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (STRUMENT BAXJECT II)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

5 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (SISTEMA BAXJECT III)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 2000 IU octocog alfa, madwar 400 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, glutathione (imnaqqas).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kontenut: 1 kunjett b'2000 IU ta' octocog alfa u 1 kunjett b'5 ml ta' ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet immuntati minn qabel f'sistema BAXJECT III.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

Tmien ta' perjodu ta' 6 xhur, jekk jinħażen fit-temperatura tal-kamra:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-frیža.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinħażen fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu wiehed sa 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/015

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 2000

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI TIKKETTA TAL-FOLJA (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.
Tużax jekk il-pakkett ikun miftuħ jew ikun fih il-ħsara.
Kunnett bit-trab u 5 ml ta' solvent immuntati minn qabel f' sistema BAXJECT III.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-ASSEMBLY (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADVATE 2000

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

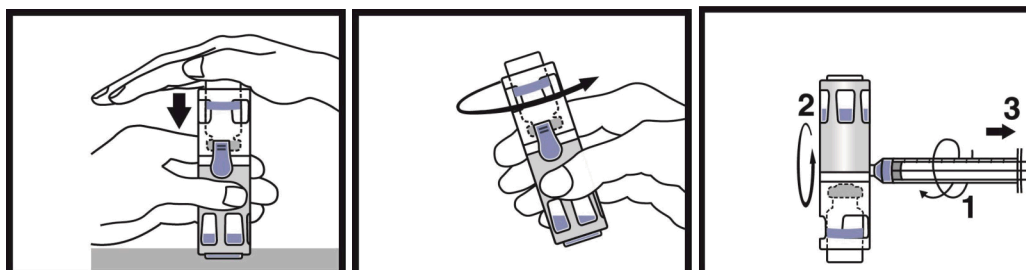
3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN



TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 2000

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (SISTEMA BAXJECT III)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (STRUMENT BAXJECT II)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 3000 IU octocog alfa, madwar 600 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, glutathione (imnaqqas).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kontenut: 1 kunjett bi 3000 IU ta' octocog alfa, 1 kunjett b'5 ml ta' ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet, 1 strument BAXJECT II.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:
Tmien ta' perjodu ta' 6 xhur, jekk jinħażen fit-temperatura tal-kamra:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża immedjatement jew fi żmien 3 sığhat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhažen fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu wiehed sa 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 3000

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (STRUMENT BAXJECT II)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 3000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jintuża darba biss.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

3000 IU ta' octocog alfa

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (STRUMENT BAXJECT II)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

5 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (SISTEMA BAXJECT III)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 3000 IU octocog alfa, madwar 600 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, glutathione (imnaqqas).
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kontenut: 1 kunjett bi 3000 IU ta' octocog alfa u 1 kunjett b'5 ml ta' ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet immuntati minn qabel f'sistema BAXJECT III.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:
Tmien ta' perjodu ta' 6 xhur, jekk jinħażen fit-temperatura tal-kamra:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża immedjatement jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhażen fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu wiehed sa 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vienna

L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/016

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 3000

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI TIKKETTA TAL-FOLJA (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADVATE 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.
Tużax jekk il-pakkett ikun miftuħ jew ikun fih il-ħsara.
Kunnett bit-trab u 5 ml ta' solvent immuntati minn qabel f' sistema BAXJECT III.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-ASSEMBLY (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADVATE 3000

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

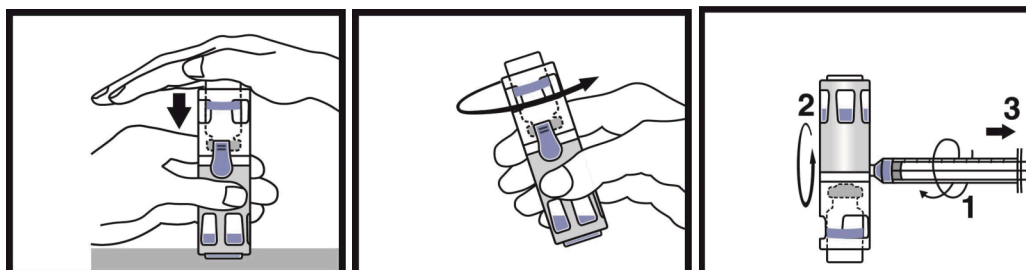
3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN



TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 3000

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (SISTEMA BAXJECT III)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (STRUMENT BAXJECT II)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 250 IU octocog alfa, madwar 125 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, glutathione (imnaqqas).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kontenut: 1 kunjett b'250 IU ta' octocog alfa, 1 kunjett b'2 ml ta' ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet, 1 strument BAXJECT II.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

Tmien ta' perjodu ta' 6 xhur, jekk jinħażen fit-temperatura tal-kamra:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża immedjatement jew fi żmien 3 sığhat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friża.

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhažen fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu wiehed sa 6 xhur.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 250

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (STRUMENT BAXJECT II)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 250 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jintuża darba biss.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

250 IU ta' octocog alfa

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (STRUMENT BAXJECT II)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (SISTEMA BAXJECT III)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 250 IU octocog alfa, madwar 125 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, glutathione (imnaqqas).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kontenut: 1 kunjett b'250 IU ta' octocog alfa u 1 kunjett b'2 ml ta' ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet immuntati minn qabel f'sistema BAXJECT III.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:
Tmien ta' perjodu ta' 6 xhur, jekk jinħażen fit-temperatura tal-kamra:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhažen fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu wiehed sa 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/017

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 250

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI TIKKETTA TAL-FOLJA (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.
Tużax jekk il-pakkett ikun miftuħ jew ikun fih il-ħsara.
Kunnett bit-trab u 2 ml ta' solvent immuntati minn qabel f' sistema BAXJECT III.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-ASSEMBLY (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADVATE 250

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

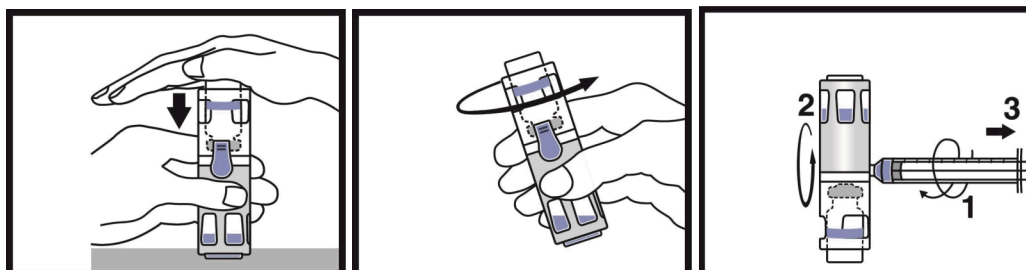
3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN



TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 250

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (SISTEMA BAXJECT III)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (STRUMENT BAXJECT II)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 500 IU ta' octocog alfa, madwar 250 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, glutathione (imnaqqas).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kontenut: 1 kunjett b'500 IU ta' octocog alfa, 1 kunjett b'2 ml ta' ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet, 1 strument BAXJECT II.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

Tmien ta' perjodu ta' 6 xhur, jekk jinħażen fit-temperatura tal-kamra:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friża.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhažen fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu wiehed sa 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 500

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (STRUMENT BAXJECT II)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 500 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jintuża darba biss.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

500 IU ta' octocog alfa

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (STRUMENT BAXJECT II)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (SISTEMA BAXJECT III)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 500 IU ta' octocog alfa, madwar 250 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, glutathione (imnaqqas).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kontenut: 1 kunjett b'500 IU ta' octocog alfa u 1 kunjett b'2 ml ta' ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet immuntati minn qabel f'sistema BAXJECT III.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:
Tmien ta' perjodu ta' 6 xhur, jekk jinħażen fit-temperatura tal-kamra:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friża.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhažen fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu wiehed sa 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/018

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 500

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI TIKKETTA TAL-FOLJA (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.
Tużax jekk il-pakkett ikun miftuħ jew ikun fih il-ħsara.
Kunnett bit-trab u 2 ml ta' solvent immuntati minn qabel f' sistema BAXJECT III.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-ASSEMBLY (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

ADVATE 500

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

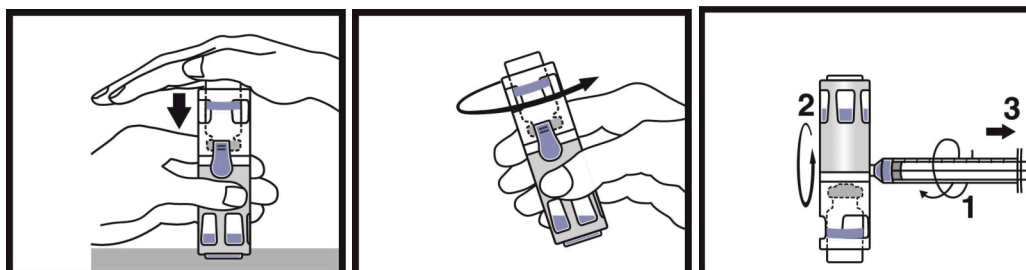
3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN



TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 500

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (SISTEMA BAXJECT III)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (STRUMENT BAXJECT II)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 1000 IU ta' octocog alfa, madwar 500 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, glutathione (imnaqqas).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kontenut: 1 kunjett b' 1000 IU ta' octocog alfa, 1 kunjett b' 2 ml ta' ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet, 1 strument BAXJECT II.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:
Tmien ta' perjodu ta' 6 xhur, jekk jinħażen fit-temperatura tal-kamra:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friża.

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhažen fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu wiehed sa 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 1000

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (STRUMENT BAXJECT II)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 1000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jintuża darba biss.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1000 IU ta' octocog alfa

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (STRUMENT BAXJECT II)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (SISTEMA BAXJECT III)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 1000 IU ta' octocog alfa, madwar 500 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, glutathione (imnaqqas).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kontenut: 1 kunjett b' 1000 IU ta' octocog alfa u 1 kunjett b' 2 ml ta' ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet immuntati minn qabel f' sistema BAXJECT III.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

Tmien ta' perjodu ta' 6 xhur, jekk jinħażen fit-temperatura tal-kamra:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friża.

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhažen fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu wiehed sa 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/019

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 1000

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI TIKKETTA TAL-FOLJA (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADVATE 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.
Tużax jekk il-pakkett ikun miftuħ jew ikun fih il-ħsara.
Kunnett bit-trab u 2 ml ta' solvent immuntati minn qabel f' sistema BAXJECT III.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-ASSEMBLY (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADVATE 1000

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

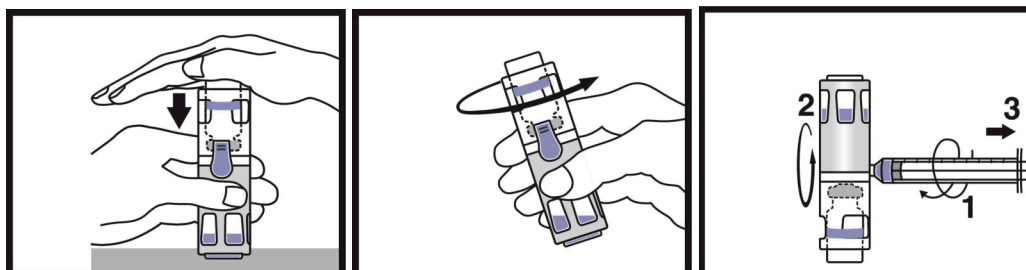
3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN



TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 1000

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (SISTEMA BAXJECT III)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (STRUMENT BAXJECT II)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 1500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 1500 IU ta' octocog alfa, madwar 750 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, glutathione (imnaqqas).
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kontenut: 1 kunjett b' 1500 IU ta' octocog alfa, 1 kunjett b' 2 ml ta' ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet, 1 strument BAXJECT II.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

Tmien ta' perjodu ta' 6 xhur, jekk jinħażen fit-temperatura tal-kamra:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża immedjatement jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friża.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhažen fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu wiehed sa 6 xhur.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 1500

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (STRUMENT BAXJECT II)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 1500 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jintuża darba biss.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1500 IU ta' octocog alfa

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (STRUMENT BAXJECT II)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (SISTEMA BAXJECT III)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ADVATE 1500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni umana rikombinanti)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 kunjett: 1500 IU ta' octocog alfa, madwar 750 IU/ml wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, glutathione (imnaqqas).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kontenut: 1 kunjett b' 1500 IU ta' octocog alfa u 1 kunjett b' 2 ml ta' ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet immuntati minn qabel f' sistema BAXJECT III.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

Tmien ta' perjodu ta' 6 xhur, jekk jinħażen fit-temperatura tal-kamra:
Tużax wara d-data ta' skadenza.

Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friża.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Jista' jinhažen fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu wiehed sa 6 xhur.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vienna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/03/271/020

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADVATE 1500

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI TIKKETTA TAL-FOLJA (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADVATE 1500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
octocog alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Użu għal ġol-vini, wara r-rikostituzzjoni.
Uża immedjatament jew fi żmien 3 sigħat mir-rikostituzzjoni.
Tużax jekk il-pakkett ikun miftuħ jew ikun fih il-ħsara.
Kunnett bit-trab u 2 ml ta' solvent immuntati minn qabel f' sistema BAXJECT III.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
TIKKETTA TAL-ASSEMBLY (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADVATE 1500

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Manufacturing Austria AG

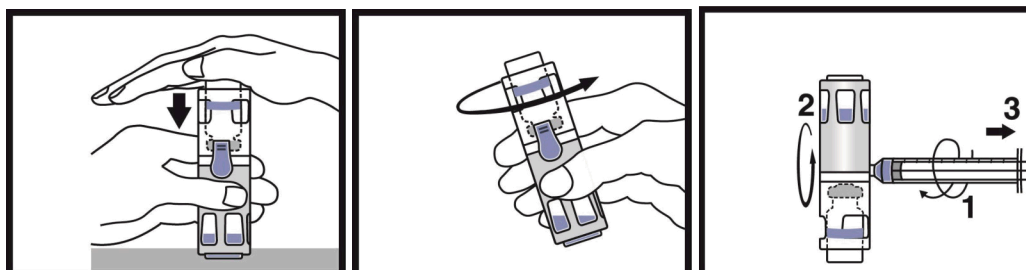
3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN



TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAT-TRAB (SISTEMA BAXJECT III)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADVATE 1500

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAS-SOLVENT (SISTEMA BAXJECT III)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

ADVATE 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 1500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman)

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum ADVATE u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu ADVATE
3. Kif għandek tiehu ADVATE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen ADVATE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'INHUM ADVATE U GħALXIEX JINTUŻA

ADVATE fih is-sustanza attiva octocog alfa, il-fattur VIII ta' koagulazzjoni umana li jiġi magħmul bit-teknoloġija rikombinanti tad-DNA. Il-fattur VIII huwa meħtieġ mid-demem biex jiffurma emboli u jwaqqaf l-emorraġiji. F'pazjenti b'emofilja A (nuqqas ereditarju ta' fattur VIII) huwa nieqes jew mhux jaħdem sew.

ADVATE jintuża għall-kura u l-prevenzjoni ta' fsada f'pazjenti ta' kull grupp ta' età b'emofilja A (disturb ta' fsada li jintiret ikkawżat minhabba nuqqas tal-fattur VIII).

ADVATE jiġi preparat mingħajr iż-żieda ta' ebda proteina derivata mill-bniedem jew mill-annimal fil-proċess ta' manifattura kollu.

2. X'GHANDEK TKUN TAF QABEL MA TIEHU ADVATE

Tihux ADVATE

- jekk int allergiku għal octocog alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk int allergiku/a għal proteini tal-gurdien jew tal-hamster.

Jekk m'intix ċert/a dwar dan, staqsi lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża ADVATE. Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk kont diġà ġejt ittrattat/a qabel bi prodotti ta' Fattur VIII, speċjalment jekk żviluppajt impedituri/ peress li jista' jkun

hemm riskju oghla li jerga' jigrì dan. Impedituri huma antikorpi li jimblokkaw il-fattur VIII, li jnaqqsu l-effikaċja ta' ADVATE sabiex jipprevjenu jew jikkontrollaw l-emorraġija. L-iżvilupp ta' impedituri hija kumplikazzjoni magħrufa għat-trattament ta' emofilja A. Jekk l-emorraġija tiegħek ma tiġix ikkontrollata b'ADVATE, għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

Hemm riskju rari li tista' tesperjenza reazzjoni anafilattika (reazzjoni severa, f'daqqa) għal ADVATE. Għandek tkun konxju tas-sinjali bikrin ta' reazzjonijiet allergici bħal raxx, horriqija, tbengil, ħakk imxerred, nefha tax-xufftejn u ta' l-ilsien, tbatija biex tiehu n-nifs, tharhir, rassa fis-sider, sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx, u sturdament. Dawn is-sintomi jistgħu jikkostitwixxu sintomu bikri ta' xokk anafilattiku, li l-manifestazzjonijiet tiegħu jistgħu jinkludu wkoll sturdament qawwi, telf mis-sensi, u tbatija kbira biex tiehu n-nifs.

Jekk ikun hemm minn dawn is-sintomi, waqqaf l-injezzjoni immedjatement u aghmel kuntatt mat-tabib tiegħek. Sintomi severi, li jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs u (kważi) ħass ħazin, jirrikjedu trattament ta' emergenza fil-pront.

Pazjenti li jiżviluppaw impedituri tal-Fattur VIII

Il-formazzjoni ta' inibituri (antikorpi) hi kumplikazzjoni magħrufa li tista' sseħħ matul il-kura bil-medicini kollha li fihom Fattur VIII. Dawn l-inibituri, speċjalment f'livelli għoljin, ma jhallux il-kura taħdem kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tiegħek se tiġu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' dawn l-inibituri. Jekk il-fsada tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek ma tkunx qed tiġi kkontrollata b'ADVATE, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Tfal u adolexxenti

It-twissijiet u prekawzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal (minn 0 sa 18-il sena).

Medicini oħra u ADVATE

Għid lit-tabib tiegħek jekk qieghed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi medicina oħra.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

ADVATE ma jaffettwax il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

ADVATE fih sodium

Din il-medicina fiha 10 mg sodium m (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. KIF GHANDEK TUŻA ADVATE

It-trattament b'ADVATE jiġi mibdi minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti b'emofilja A.

It-tabib tiegħek għandu jikkalkula d-doża ta' ADVATE (f'unitajiet internazzjonali jew IU) skont il-kondizzjoni u l-piż tal-ġisem tiegħek, u jekk hux ser jintuża għal prevenzjoni jew trattament għal emorraġiji. Il-frekwenza ta' amministrazzjoni ser tiddependi kemm ADVATE ikun qed jahdem tajjeb għalik. Generalment it-terapija ta' sostituzzjoni b'ADVATE hija trattament għal tul ħajtek.

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Prevenzjoni ta' emorraġiji

Id-doża normali ta' octocog alfa hi bejn 20 u 40 IU għal kull kg ta' piż tal-ġisem, amministrata kull jumejn jew 3 ijiem. Madankollu, f'ċerti każi, speċjalment f'pazjenti iżgħar, jistgħu jkunu mehtieġa injezzjonijiet aktar ta' spiss jew doži oghla.

Trattament ta' emorraġiji

Id-doża ta' octocog alfa hi kalkulata skont il-piż korporali tiegħek u l-livelli ta' fattur VIII li jridu jintlahqu. Il-livelli ta' fattur VIII li jridu jintlahqu jiddependu mis-severità u minfejn qed ikun hemm emmoraġija

$$\text{Doża (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{zieda fil-Fattur VIII mixtieq (\% tan-normali)} \times 0.5$$

Jekk ikollok l-impressjoni li l-effett ta' ADVATE ma jkunx biżżejjed, tkellem mat-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek għandu jagħmel testijiet tal-laboratorju xierqa sabiex jiżgura illi inti għandek livelli ta' Fattur VIII xierqa. Dan huwa importanti l-aktar jekk inti se tagħmel operazzjoni magħgħuri.

Użu fit-tfal u adolexxenti (minn 0 sa 18-il sena)

Għall-kura ta' fsada, id-dożaġġ fit-tfal mhuwiex differenti minn dak f'pazjenti adulti.

Għall-prevenzjoni ta' fsada fit-tfal ta' inqas minn 6 snin, huma rakkomandati doži ta' 20 sa 50 IU għal kull kg piż tal-ġisem 3 sa 4 drabi fil-ġimgħa. L-ġhoti ta' ADVATE fit-tfal (minn ġol-vina) mhuwiex differenti mill-ġhoti lil persuni adulti. Tagħmir għal aċċess venuż ċentral (CVAD) jista' jisir neċessarju biex jippermetti infużjonijiet frekwenti ta' prodotti ta' fattur VIII.

Kif jingħata ADVATE

ADVATE ġeneralment jingħata ġo vina (fil-vini) minn tabib jew infermiera. Inti jew xi hadd iehor tista' tamministra ADVATE bħala injezzjoni, kemm-il darba tkun irċevejt taħriġ xieraq biss.

Istruzzjonijiet dettaljati għal amministrazzjoni fuqek innifsek jingħataw fl-aħħar ta' dan il-fuljett ta' tagħrif.

Jekk tuża aktar ADVATE milli suppost

Dejjem għandek tiehu ADVATE skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju. Jekk tinjetta aktar ADVATE milli rakkomandat, informa lit-tabib tiegħek mill-aktar fis.

Jekk tinsa tiehu ADVATE

Tinjetta doża doppja biex tpatti għad-doża li nsejt tiehu. Kompli bl-injezzjoni li jmiss kif skedata u kompli skont il-parir mogħti mit-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tuża ADVATE

Twaqqafx ADVATE mingħajr ma tikkonsulta mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI POSSIBBLI

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk ikun hemm **reazzjonijiet allergiċi severi u f'daqqa** (anafilattiċi), l-injezzjoni **għandha titwaqqaf minnufih**. Għandek **tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi sintomi bikrija ta' reazzjonijiet allergiċi li ġejjin:

- raxx, horriqija, pustoli, ħakk ġenerali,
- nefha tax-xofftejn u l-ilsien,
- diffikultà biex tiehu n-nifs, tharħir, is-sider jingħafas,

- thossok ma tiflahx.
- sturdament u nuqqas ta' koxxjenza.

Sintomi severi, li jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs u fejn (kwazi) ikollok hass hazin, jehtiegu trattament ta' emergenza minnufih.

Għal tfal li ma kinux ikkurati qabel b'mediċini li fihom Fattur VIII, antikorpi inibituri (ara sezzjoni 2) jistgħu jiffurmaw b'mod komuni hafna (aktar minn 1 minn kull 10 persuni); madankollu, pazjenti li jkunu rċivew kura b'Fattur VIII fil-passat (aktar minn 150 jum ta' kura), ir-riskju huwa mhux komuni (inqas minn 1 minn kull 100 persuna). Jekk dan isehh, il-mediċini tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek jistgħu ma jibqgħux jahdmu kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tiegħek jista' jkollkom fsada persistenti. Jekk dan isehh għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjament.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)
Impedituri ta' Fattur VIII (għat-tfal li ma kinux ikkurati fil-passat b'mediċini li fihom Fattur VIII).

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)
uġiġh ta' ras u deni.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
Impedituri ta' Fattur VIII (għal pazjenti li jkunu rċivew kura fil-passat b'Fattur VIII (aktar minn 150 jum ta' kura)), sturdament, influwenza, hass hazin, taħbit tal-qalb mhux normali, nefhiet homor u b'hakk fuq il-gilda, skumdità fis-sider, tbengil fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, hakk, zieda fl-għaraq, toghma mhux tas-soltu fil-halq, fwawar tal-menopawsa, emigranji, indeboliment tal-memorja, tertir, dijarea, dardir, rimettar, qtugħ ta' nifs, griżmejn muġugħa, infezzjoni tal-kanali limfatiċi, tibjid tal-gilda, infjammazzjoni fl-ghajnejn, raxxijiet, tagħriq eċċessiv, nefha fis-saqajn u r-riglejn, perċentwali mnaqqsa tal-ghadd ta' ċelluli homor tad-demem, zieda f'tip ta' ċelloli bojod tad-demem (monociti), u wġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome jew fil-parti ta' isfel tas-sider.

Relatati ma intervent kirurġiku

infezzjoni relatata mal-kateter, tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli homor fid-demem, nefha fir-riglejn u d-dirghajn u fil-ġogi, fsada mtawla wara li jitnehha l-pajp li minnu jghaddi l-likwidu li johroġ mill-ferita, tnaqqis fil-livell ta' Fattur VIII u tbengil wara l-operazzjoni.

Relatati ma' tagħmir għal aċċess venuż ċentrali CVAD)

Infezzjoni assoċjata mal-kateter, infezzjoni sistemika u embolu lokali tad-demem fis-sit tal-kateter.

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)
reazzjonijiet li jkunu potenzjalment ta' periklu għall-hajja (anafilassi) u reazzjonijiet allergiċi oħrajn (sensittività eċċessiva), disturbi ġenerali (għeja, nuqqas ta' enerġija).

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal

Għajr l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi mhux ikkurati preċedentament (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, fl-istudji kliniċi ma giet innotata ebda differenza speċifika għall-età.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. KIF TAHŻEN ADVATE

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-frیża.

Fiz-żmien li jdum tajjeb, il-kunjett tat-trab jista' jinżamm f'temperatura tal-kamra (sa 25 °C) għal perjodu wiehed li ma jaqbiżx is-6 xhur. F'dan il-każ, din il-mediċina tiskadi fit-tmiem ta' dan il-perjodu ta' 6 xhur jew fid-data ta' meta tiskadi li hija stampata fuq il-kunjett tal-prodott, skont liema minnhom tiġi l-ewwel. Jekk joghġbok niżżel it-tmiem tas-6 xhur hżin f'temperatura ambjentali tal-kamra fuq il-kaxxa tal-prodott. Il-prodott ma jistax jerga' jinħażen fil-friġġ wara li jkun inżamm f'temperatura ambjentali tal-kamra.

Żomm il-kunjett fil-kaxxa tal-kartun biex tilqa' mid-dawl.

Dan il-prodott għandu jintuża darba biss. Armi s-soluzzjoni li ma tkunx intużat b'mod xieraq

Uża l-prodott immedjatament malli t-trab ikun inħall kompletament.

Tpoġġix is-soluzzjoni fil-friġġ wara t-thejjija.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. KONTENUT TAL-PAKKETT U INFORMAZZJONI OHRA

X'fih ADVATE

- Is-sustanza attiva hi octocog alfa (Fattur VIII tal-koagulazzjoni uman magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti). Kull kunjett tat-trab fih nominament 250, 500, 1000, 1500, 2000 jew 3000 IU octocog alfa.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, u glutathione (ridott).

Kunjett tas-solvent: 5 ml ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

Kif jidher ADVATE u l-kontenut tal-pakkett

ADVATE huwa trab abjad għal offwajt li jitfarrak.

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni tkun ċara, bla kulur u hielsa minn partikoli barranin.

Kull pakkett fih ukoll strument għar-rikostituzzjoni (BAXJECT II).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

A-1221 Vienna

Tel: +800 66838470

e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Manifatturi

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

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

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

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

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

medinfoEMA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMA@takeda.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku ta tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

Teknika asettika hija mehtieġa waqt it-thejjija tas-soluzzjoni u l-amministrazzjoni.

Uża biss l-ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet u l-istrument tar-rikostituzzjoni għat-thejjija tas-soluzzjoni li huma pprovduti ma' kull pakkett ta' ADVATE. ADVATE m'għandux jithallat ma prodotti mediċinali oħra jew solventi.

Huwa rrakkomandat hafna li kull darba li jingħata ADVATE, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati.

Istruzzjonijiet għar-rikostitizzjoni

- M'għandekx tuża wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketti u l-kartuna.
- M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema sterili tal-barriera tiegħu jew l-ippakkjar huma bil-ħsara jew juru sinjali ta' taħsir kif indikat bis-simbolu: .
- M'għandekx tqiegħed fil-frigġ is-soluzzjoni wara li tkun preparajtha.

1. Jekk il-prodott maħzun kien fil-frigġ, hu kemm l-ADVATE (trab) u l-kunjetti tas-solvent minn ġol-frigġ u hallihom jilhq u t-temperatura tal-kamra (bejn 15 °C u 25 °C).
2. Aħsel idejk sew billi tuża s-sapun u l-ilma fietel.
3. Nehhi t-tappijiet mill-kunjetti tat-trab u tas-solvent.

4. Naddaf it-tappijiet bil-ġbajjar tal-alkohol. Qiegħed il-kunjetti fuq wiċċ ċatt u nadif.
5. Iftaħ il-pakkett tal-istrument BAXJECT II billi tqaxxar l-ġhatu tal-karta mingħajr ma tmissi għewwa (Fig. a). Tnehhix l-istrument mill-pakkett. M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili jew il-pakkett ikunu bil-ħsara jew juru sinjali ta' taħsir.
6. Aqleb il-pakkett u dahhal il-ponta iebsa tal-plastik ġot-tapp tas-solvent. Aqbad il-pakkett mit-tarf tiegħu u iġbed il-pakkett minn fuq BAXJECT II (Fig. b). Tnehhix it-tapp il-blu mill-istrument BAXJECT II.
7. Għal rikostituzzjoni għandhom jintużaw biss l-ilma sterelizzat għal injezzjonijiet u t-tagħmir ta' rikostituzzjoni fil-pakkett biss. B' BAXJECT II imwahnal mal-kunjett tas-solvent, aqleb is-sistema sabiex il-kunjett tas-solvent tkun fuq l-istrument. Dahhal il-ponta bajda tal-plastik ġot-tapp ta' ADVATE trab. Il-vakwu jiġbed is-solvent ġol-kunjett b' ADVATE trab (Fig. ċ).
8. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jkun inhall. Aċċerta ruhek li ADVATE trab ikun inhall kompletament, inkella mhux is-sustanza rikostitwita kollha tgħaddi mill-filtru tal-istrument. Il-prodott jinhall malajr (normalment f' anqas minn minuta). Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara u hielsa minn partikuli barranin.

Fig. a

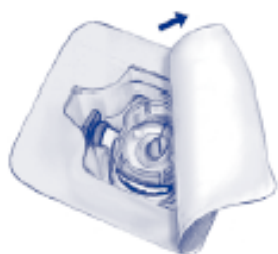


Fig. b

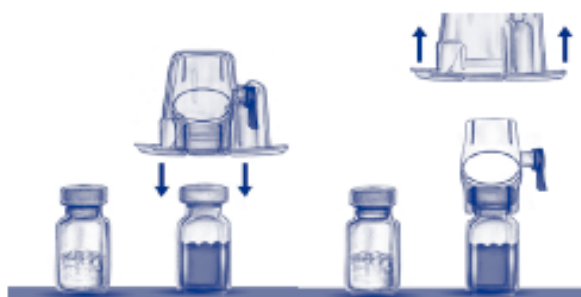


Fig. ċ



Istruzzjonijiet għall-injezzjoni

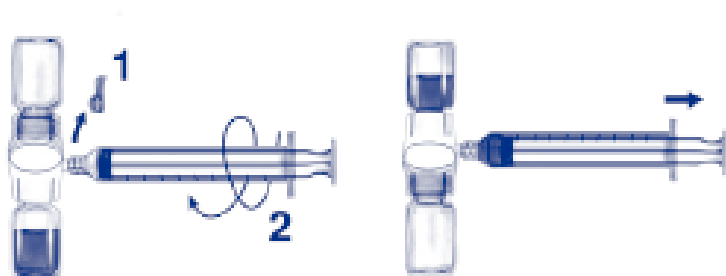
Sabiex jingħata l-użu ta' siringa luer-lock hi meħtieġa.

Nota importanti:

- Tipprovax tagħti l-injezzjoni jekk ma ngħatajtx taħriġ speċjalizzat mit-tabib jew l-infermier/a tiegħek.
 - Ifli s-soluzzjoni mhejjija biex tara jekk hemmx xi frak u telf ta' kulur qabel tingħata (is-soluzzjoni għandha tkun ċara, mingħajr kulur u hielsa minn partikuli barranin). Tużax ADVATE jekk is-soluzzjoni ma tkunx kompletament ċara jew mhux mahlula kompletament.
1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT II. **Tiġbidx arja għal ġos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT II (Fig. d).
 2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Iġbed is-soluzzjoni rikostitwita ġos-siringa billi tiġbed il-plaġer lura bil-mod (Fig. E).
 3. Aqla' s-siringa.
 4. Wahhal labra farfett injetta s-soluzzjoni rikostitwita għal ġol-vina. Is-soluzzjoni għandha tiġi amministrata bil-mod, b'rata kif stabilita li jkun komdu biha l-pazjent li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. (Ara Sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista' jkollu").
 5. Armi kull soluzzjoni mhux użata b'mod xieraq.

Fig. d

Fig. e



It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam tas-saħħa:

Trattament mitlub

Fil-każ li jinqalghu l-każijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandix tinzel inqas mil-livell tal-attività tal-plażma mogħti (f' % ta' normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti, It-tabella li ġejja tista' tintuża bħala gwida għal dozi f'każijiet ta' emorraġiji u kirurgija.

Id-doża u l-frekwenza ta' amministrazzjoni għandhom jiġi adattati skont ir-rispons kliniku fil-każ individwali. Taht ċertu ċirkostanzi (eż. preżenza baxxa ta' titru ta' impeditur), doži oghla minn daww ikkalkulati permezz tal-formula jistghu jkunu mehtieġa.

Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurġika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-doži (sigħat)/dewmien tat-terapija (ġranet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-halq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal mill-anqas ġurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruhu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal 3 - 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabilità akuta jirrisolvu ruhhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-hajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm it-theddida tirisolvi ruħha.
Kirurġija		
<i>Minuri</i> Inkluz il-qluġh ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin), għal mill-anqas ġurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem oħra biex iżzomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

ADVATE 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 1500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman)

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu ADVATE u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu ADVATE
3. Kif għandek tiehu ADVATE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen ADVATE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'INHU ADVATE U GħALXIEX JINTUŻA

ADVATE fih is-sustanza attiva octocog alfa, il-fattur VIII ta' koagulazzjoni umana li jiġi magħmul bit-teknoloġija rikombinanti tad-DNA. Il-fattur VIII huwa meħtieġ mid-demm biex jiffurma emboli u jwaqqaf l-emorraġiji. F'pazjenti b'emofilja A (nuqqas ereditarju ta' fattur VIII) huwa nieqes jew mhux jaħdem sew.

ADVATE jintuża għall-kura u l-prevenzjoni ta' fsada f'pazjenti ta' kull grupp ta' età b'emofilja A (disturb ta' fsada li jintiret ikkawżat minhabba nuqqas tal-fattur VIII).

ADVATE jiġi preparat mingħajr iż-żieda ta' ebda proteina derivata mill-bniedem jew mill-annimal fil-proċess ta' manifattura kollu.

2. X'GHANDEK TKUN TAF QABEL MA TIEHU ADVATE

Tihux ADVATE

- jekk int allergiku għal octocog alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk int allergiku/a għal proteini tal-gurdien jew tal-hamster.

Jekk m'intix ċert/a dwar dan, staqsi lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża ADVATE. Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk kont diġà ġejt ittrattat/a qabel bi prodotti ta' Fattur VIII, speċjalment jekk żviluppajt impedituri/ peress li jista' jkun

hemm riskju oghla li jerga' jigrì dan. Impedituri huma antikorpi li jimblokkaw il-fattur VIII, li jnaqqsu l-effikaċja ta' ADVATE sabiex jipprevjenu jew jikkontrollaw l-emorraġija. L-iżvilupp ta' impedituri hija kumplikazzjoni magħrufa għat-trattament ta' emofilja A. Jekk l-emorraġija tiegħek ma tiġix ikkontrollata b'ADVATE, għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

Hemm riskju rari li tista' tesperjenza reazzjoni anafilattika (reazzjoni severa, f'daqqa) għal ADVATE. Għandek tkun konxju tas-sinjali bikrin ta' reazzjonijiet allergici bħal raxx, horriqija, tbengil, ħakk imxerred, nefha tax-xufftejn u ta' l-ilsien, tbatija biex tiehu n-nifs, tharhir, rassa fis-sider, sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx, u sturdament. Dawn is-sintomi jistgħu jikkostitwixxu sintomu bikri ta' xokk anafilattiku, li l-manifestazzjonijiet tiegħu jistgħu jinkludu wkoll sturdament qawwi, telf mis-sensi, u tbatija kbira biex tiehu n-nifs.

Jekk ikun hemm minn dawn is-sintomi, waqqaf l-injezzjoni immedjatement u aghmel kuntatt mat-tabib tiegħek. Sintomi severi, li jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs u (kważi) ħass ħazin, jirrikjedu trattament ta' emergenza fil-pront.

Pazjenti li jiżviluppaw impedituri tal-Fattur VIII

Il-formazzjoni ta' inibituri (antikorpi) hi kumplikazzjoni magħrufa li tista' sseħħ matul il-kura bil-medicini kollha li fihom Fattur VIII. Dawn l-inibituri, speċjalment f'livelli għoljin, ma jhallux il-kura taħdem kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tiegħek se tiġu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' dawn l-inibituri. Jekk il-fsada tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek ma tkunx qed tiġi kkontrollata b'ADVATE, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Tfal u adolexxenti

It-twissijiet u prekawzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal (minn 0 sa 18-il sena).

Medicini oħra u ADVATE

Għid lit-tabib tiegħek jekk qieghed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi medicina oħra.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

ADVATE ma jaffettwax il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

ADVATE fih sodium

Din il-medicina fiha 10 mg sodium m (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. KIF GHANDEK TUŻA ADVATE

It-trattament b'ADVATE jiġi mibdi minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti b'emofilja A.

It-tabib tiegħek għandu jikkalkula d-doża ta' ADVATE (f'unitajiet internazzjonali jew IU) skont il-kondizzjoni u l-piż tal-ġisem tiegħek, u jekk hux ser jintuża għal prevenzjoni jew trattament għal emorraġiji. Il-frekwenza ta' amministrazzjoni ser tiddependi kemm ADVATE ikun qed jahdem tajjeb għalik. Generalment it-terapija ta' sostituzzjoni b'ADVATE hija trattament għal tul ħajtek.

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Prevenzjoni ta' emorraġiji

Id-doża normali ta' octocog alfa hi bejn 20 u 40 IU għal kull kg ta' piż tal-ġisem, amministrata kull jumejn jew 3 ijiem. Madankollu, f'ċerti każi, speċjalment f'pazjenti iżgħar, jistgħu jkunu mehtieġa injezzjonijiet aktar ta' spiss jew doži oghla.

Trattament ta' emorraġiji

Id-doża ta' octocog alfa hi kalkulata skont il-piż korporali tiegħek u l-livelli ta' fattur VIII li jridu jintlahqu. Il-livelli ta' fattur VIII li jridu jintlahqu jiddependu mis-severità u minfejn qed ikun hemm emmoraġija

$$\text{Doża (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{zieda fil-Fattur VIII mixtieq (\% tan-normali)} \times 0.5$$

Jekk ikollok l-impressjoni li l-effett ta' ADVATE ma jkunx biżżejjed, tkellem mat-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek għandu jagħmel testijiet tal-laboratorju xierqa sabiex jiżgura illi inti għandek livelli ta' Fattur VIII xierqa. Dan huwa importanti l-aktar jekk inti se tagħmel operazzjoni magħgħuri.

Użu fit-tfal u adolexxenti (minn 0 sa 18-il sena)

Għall-kura ta' fsada, id-dożaġġ fit-tfal mhuwiex differenti minn dak f'pazjenti adulti.

Għall-prevenzjoni ta' fsada fit-tfal ta' inqas minn 6 snin, huma rakkomandati doži ta' 20 sa 50 IU għal kull kg piż tal-ġisem 3 sa 4 drabi fil-ġimgħa. L-ġhoti ta' ADVATE fit-tfal (minn ġol-vina) mhuwiex differenti mill-ġhoti lil persuni adulti. Tagħmir għal aċċess venuż ċentral (CVAD) jista' jisir neċessarju biex jippermetti infużjonijiet frekwenti ta' prodotti ta' fattur VIII.

Kif jingħata ADVATE

ADVATE ġeneralment jingħata ġo vina (fil-vini) minn tabib jew infermiera. Inti jew xi hadd iehor tista' tamministra ADVATE bħala injezzjoni, kemm-il darba tkun irċevejt taħriġ xieraq biss.

Istruzzjonijiet dettaljati għal amministrazzjoni fuqek innifsek jingħataw fl-aħħar ta' dan il-fuljett ta' tagħrif.

Jekk tuża aktar ADVATE milli suppost

Dejjem għandek tiehu ADVATE skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju. Jekk tinjetta aktar ADVATE milli rakkomandat, informa lit-tabib tiegħek mill-aktar fis.

Jekk tinsa tiehu ADVATE

Tinjetta doża doppja biex tpatti għad-doża li nsejt tiehu. Kompli bl-injezzjoni li jmiss kif skedata u kompli skont il-parir mogħti mit-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tuża ADVATE

Twaqqafx ADVATE mingħajr ma tikkonsulta mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI POSSIBBLI

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk ikun hemm **reazzjonijiet allergiċi severi u f'daqqa** (anafilattiċi), l-injezzjoni **għandha titwaqqaf minnufih**. Għandek **tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi sintomi bikrija ta' reazzjonijiet allergiċi li ġejjin:

- raxx, horriqija, pustoli, ħakk ġenerali,
- nefha tax-xofftejn u l-ilsien,
- diffikultà biex tiehu n-nifs, tharħir, is-sider jingħafas,

- thossok ma tiflahx.
- sturdament u nuqqas ta' koxxjenza.

Sintomi severi, li jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs u fejn (kwazi) ikollok hass hazin, jehtiegu trattament ta' emergenza minnufih.

Għal tfal li ma kinux ikkurati qabel b'mediċini li fihom Fattur VIII, antikorpi inibituri (ara sezzjoni 2) jistgħu jiffurmaw b'mod komuni hafna (aktar minn 1 minn kull 10 persuni); madankollu, pazjenti li jkunu rċivew kura b'Fattur VIII fil-passat (aktar minn 150 jum ta' kura), ir-riskju huwa mhux komuni (inqas minn 1 minn kull 100 persuna). Jekk dan isehh, il-mediċini tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek jistgħu ma jibqgħux jahdmu kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tiegħek jista' jkollkom fsada persistenti. Jekk dan isehh għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)
Impedituri ta' Fattur VIII (għat-tfal li ma kinux ikkurati fil-passat b'mediċini li fihom Fattur VIII).

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10) uġigh ta' ras u deni.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
Impedituri ta' Fattur VIII (għal pazjenti li jkunu rċivew kura fil-passat b'Fattur VIII (aktar minn 150 jum ta' kura)), sturdament, influwenza, hass hazin, taħbit tal-qalb mhux normali, nefhiet homor u b'hakk fuq il-gilda, skumdità fis-sider, tbengil fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, hakk, zieda fl-għaraq, toghma mhux tas-soltu fil-halq, fwawar tal-menopawsa, emigranji, indeboliment tal-memorja, tertir, dijarea, dardir, rimettar, qtugh ta' nifs, griżmejn muġugħa, infezzjoni tal-kanali limfatiċi, tibjid tal-gilda, infjammazzjoni fl-għajnejn, raxxijiet, tagħriq eċċessiv, nefha fis-saqajn u r-riglejn, perċentwali mnaqqsa tal-ghadd ta' ċelluli homor tad-demm, zieda f'tip ta' ċelloli bojod tad-demm (monoċiti), u wġigh fil-parti ta' fuq tal-addome jew fil-parti ta' isfel tas-sider.

Relatati ma intervent kirurgiku

infezzjoni relatata mal-kateter, tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli homor fid-demm, nefha fir-riglejn u d-dirghajn u fil-ġogi, fsada mtawla wara li jitnehha l-pajp li minnu jghaddi l-likwidu li johroġ mill-ferita, tnaqqis fil-livell ta' Fattur VIII u tbengil wara l-operazzjoni.

Relatati ma' tagħmir għal aċċess venaċċentrali CVAD)

Infezzjoni assoċjata mal-kateter, infezzjoni sistemika u embolu lokali tad-demm fis-sit tal-kateter.

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

reazzjonijiet li jkunu potenzjalment ta' periklu għall-ħajja (anafilassi) u reazzjonijiet allergiċi oħrajn (sensittività eċċessiva), disturbi ġenerali (għeja, nuqqas ta' enerġija).

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal

Għajr l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi mhux ikkurati preċedentament (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, fl-istudji kliniċi ma giet innotata ebda differenza speċifika għall-età.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. KIF TAĦŻEN ADVATE

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).
Tagħmlux fil-friza.

Fiz-żmien li jdum tajjeb, il-folja bil-prodott tista' tinżamm f'temperatura tal-kamra (sa 25 °C) għal perjodu wieħed li ma jaqbiżx is-6 xhur. F'dan il-każ, din il-mediċina tiskadi fit-tmiem ta' dan il-perjodu ta' 6 xhur jew fid-data ta' meta tiskadi li hija stampata fuq il-folja, skont liema minnhom tiġi l-ewwel. Jekk joghġbok niżżel it-tmiem tas-6 xhur hżin f'temperatura ambjentali tal-kamra fuq il-kaxxa tal-prodott. Il-prodott ma jistax jerġa' jinhażen fil-frigġ wara li jkun inżamm f'temperatura ambjentali tal-kamra.

Żomm il-folja bil-prodott fil-kaxxa tal-kartun biex tilqa' mid-dawl.

Dan il-prodott għandu jintuża darba biss. Armi s-soluzzjoni li ma tkunx intużat b'mod xieraq

Uża l-prodott immedjatament malli t-trab ikun inhall kompletament.

Tpoġġix is-soluzzjoni fil-frigġ wara t-thejjija.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. KONTENUT TAL-PAKKETT U INFORMAZZJONI OHRA

X'fih ADVATE

- Is-sustanza attiva hi octocog alfa (Fattur VIII tal-koagulazzjoni uman magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti). Kull kunjett tat-trab fih nominament 250, 500, 1000, 1500, 2000 jew 3000 IU octocog alfa.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, u glutathione (ridott).

Kunjett tas-solvent: 5 ml ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

Kif jidher ADVATE u l-kontenut tal-pakkett

ADVATE huwa trab abjad għal offwajt li jitfarrak.

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni tkun ċara, bla kulur u ħielsa minn partikoli barranin.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Manifatturi

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk joghġbok ikkuntattja lir rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda 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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMA@takeda.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku ta tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

ADVATE m'għandux jithallat ma prodotti medicinali oħra jew solventi.

Huwa rrakkomandat hafna li kull darba li jinghata ADVATE, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati.

Istruzzjonijiet għar-rikostitizzjoni

- M'għandekx tuża wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketti u l-kartuna.
 - Tużax jekk l-għatu ma jkunx kompletament issiġillat fuq il-folja.
 - M'għandekx tqiegħed fil-frigġ is-soluzzjoni wara li tkun preparajtha.
1. Jekk il-prodott ikun għadu maħzun fi frigġ, hu l-folja ssiġillata (li fiha l-kunjetti bit-trab u s-solvent immuntati minn qabel mas-sistema għar-rikostituzzjoni) mill-frigġ u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (bejn 15°C u 25°C).
 2. Aħsel idejk bir-reqqa billi tuża sapun u ilma shun.
 3. Iftaħ il-pakkett ta' ADVATE billi tqaxxar l-għatu. Nehhi s-sistema BAXJECT III minn ġol-folja.
 4. Pogġi l-ADVATE fuq wiċċ ċatt bil-kunjett bis-solvent fuq (Fig. 1). Il-kunjett bis-solvent fih strixxa blu. Tnehhix l-għatu blu sakemm ma tinghatax istruzzjonijiet biex tagħmel hekk f'pass aktar tard.
 5. B'id wahda żzomm l-ADVATE fis-sistema BAXJECT III, aghfas 'l isfel b'mod sod fuq il-kunjett bis-solvent bl-id l-oħra sakemm is-sistema tkun magħfusa kompletament u s-solvent inixxi 'l isfel għal ġol-kunjett ta' ADVATE (Fig. 2). Tmejjilx is-sistema sakemm it-trasferiment ikun komplut.
 6. Ivverifika li t-trasferiment tas-solvent ikun komplut. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jinhall. Aċċerta ruhek li t-trab ta' ADVATE ikun inhall kompletament, inkella mhux is-soluzzjoni rikostitwita kollha se tgħaddi minn ġol-filtru tat-tagħmir. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'inqas minn 1 minuta). Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha materjal iehor.

Fig. 1

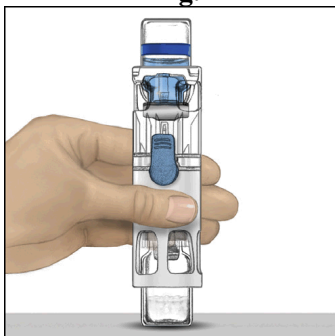


Fig. 2

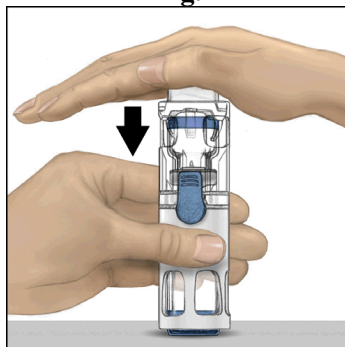
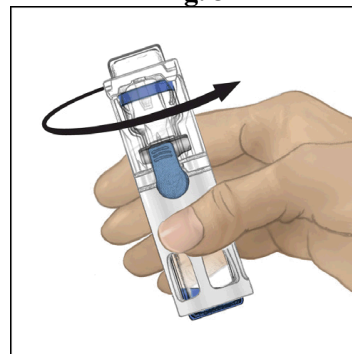


Fig. 3



Istruzzjonijiet għall-injezzjoni

Teknika asettika hi mehtieġa waqt l-ghoti.

Sabiex jinghata l-użu ta' siringa luer-lock hi mehtieġa.

Nota importanti:

- Tipprovax tagħti l-injezzjoni jekk ma ngħatajtx taħriġ speċjalizzat mit-tabib jew l-infermier/a tiegħek.
 - Ifli s-soluzzjoni mhejjija biex tara jekk hemmx xi frak u telf ta' kulur qabel tinghata (is-soluzzjoni għandha tkun ċara, mingħajr kulur u hielsa minn partikuli barranin). Tużax ADVATE jekk is-soluzzjoni ma tkunx kompletament ċara jew mhux mahlula kompletament.
1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT III. **Tiġbidx arja għal ġos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT III.
 2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Iġbed is-soluzzjoni rikostitwita ġos-siringa billi tiġbed il-plaġer lura bil-mod.
 3. Aqla' s-siringa.
 4. Wahhal labra farfett injetta s-soluzzjoni rikostitwita għal ġol-vina. Is-soluzzjoni għandha tiġi amministrata bil-mod, b'rata kif stabilita li jkun komdu biha l-pazjent li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. (Ara Sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista' jkollu").
 5. Armi kull soluzzjoni mhux użata b'mod xieraq.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam tas-saħħa:

Trattament mitlub

Fil-każ li jinqalgħu l-każijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandix tinżel inqas mil-livell tal-attività tal-plażma mogħti ($f\%$ ta' normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti, It-tabella li ġejja tista' tintuża bħala gwida għal dozi f'każijiet ta' emorraġiji u kirurgija.

Id-doża u l-frekwenza ta' amministrazzjoni għandhom jiġi adattati skont ir-rispons kliniku fil-każ individwali. Taht ċertu ċirkostanzi (eż. preżenza baxxa ta' titru ta' impeditur), doži oghla minn daww ikkalkulati permezz tal-formula jistghu jkunu meħtieġa.

Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurġika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-doži (sigħat)/dewmien tat-terapija (għanet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-halq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal mill-anqas għurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruhu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal 3 - 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabilità akuta jirrisolvu ruhhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-hajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm it-theddida ttrisolvi ruħha.
Kirurġija		
<i>Minuri</i> Inkluz il-qluġ ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin), għal mill-anqas għurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem oħra biex iżżomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

ADVATE 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 1500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman)

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu ADVATE u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu ADVATE
3. Kif għandek tiehu ADVATE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen ADVATE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'INHU ADVATE U GħALXIEX JINTUŻA

ADVATE fih is-sustanza attiva octocog alfa, il-fattur VIII ta' koagulazzjoni umana li jiġi magħmul bit-teknoloġija rikombinanti tad-DNA. Il-fattur VIII huwa meħtieġ mid-demm biex jiffurma emboli u jwaqqaf l-emorraġiji. F'pazjenti b'emofilja A (nuqqas ereditarju ta' fattur VIII) huwa nieqes jew mhux jaħdem sew.

ADVATE jintuża għall-kura u l-prevenzjoni ta' fsada f'pazjenti ta' kull grupp ta' età b'emofilja A (disturb ta' fsada li jintiret ikkawżat minhabba nuqqas tal-fattur VIII).

ADVATE jiġi preparat mingħajr iż-żieda ta' ebda proteina derivata mill-bniedem jew mill-annimal fil-proċess ta' manifattura kollu.

2. X'GHANDEK TKUN TAF QABEL MA TIEHU ADVATE

Tihux ADVATE

- jekk int allergiku għal octocog alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk int allergiku/a għal proteini tal-ġurdien jew tal-hamster.

Jekk m'intix ċert/a dwar dan, staqsi lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża ADVATE. Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk kont diġà ġejt ittrattat/a qabel bi prodotti ta' Fattur VIII, speċjalment jekk żviluppajt impedituri/ peress li jista' jkun hemm riskju oġġli li jerġa' jiġri dan. Impedituri huma antikorpi li jimblokkaw il-fattur VIII, li jnaqqsu l-effikaċja ta' ADVATE sabiex jipprevjenu jew jikkontrollaw l-emorraġija. L-iżvilupp ta' impedituri

hija kumplikazzjoni magħrufa għat-trattament ta' emofilja A. Jekk l-emorragija tiegħek ma tiġix ikkontrollata b'ADVATE, għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

Hemm riskju rari li tista' tesperjenza reazzjoni anafilattika (reazzjoni severa, f'daqqa) għal ADVATE. Għandek tkun konxju tas-sinjali bikrin ta' reazzjonijiet allergici bħal raxx, horriqija, tbengil, ħakk imxerred, nefha tax-xufftejn u ta' l-ilsien, tbatija biex tiehu n-nifs, tharhir, rassa fis-sider, sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx, u sturdament. Dawn is-sintomi jistgħu jikkostitwixxu sintomu bikri ta' xokk anafilattiku, li l-manifestazzjonijiet tiegħu jistgħu jinkludu wkoll sturdament qawwi, telf mis-sensi, u tbatija kbira biex tiehu n-nifs.

Jekk ikun hemm minn dawn is-sintomi, waqqaf l-injezzjoni immedjatement u aghmel kuntatt mat-tabib tiegħek. Sintomi severi, li jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs u (kważi) hass ħazin, jirrikjedu trattament ta' emerġenza fil-pront.

Pazjenti li jiżviluppaw impedituri tal-Fattur VIII

Il-formazzjoni ta' inibituri (antikorpi) hi kumplikazzjoni magħrufa li tista' ssehh matul il-kura bil-medicini kollha li fihom Fattur VIII. Dawn l-inibituri, speċjalment f'livelli għoljin, ma jhallux il-kura taħdem kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tiegħek se tiġu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' dawn l-inibituri. Jekk il-fsada tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek ma tkunx qed tiġi kkontrollata b'ADVATE, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Tfal u adolexxenti

It-twissijiet u prekawzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal (minn 0 sa 18-il sena).

Medicini ohra u ADVATE

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi medicina ohra.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

ADVATE ma jaffettwax il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

ADVATE fih sodium

Din il-medicina fiha 10 mg sodium m (il-komponent prinċipali tal-melh tat-tisjir) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Applikazzjoni ħażina ta' ADVATE

Applikazzjoni ħażina (injezzjoni ġol-arterja jew 'il barra mill-vina) għandha tiġi evitata għax reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ħfief u li jdumu ftit, bħal tbengil u ħmura, jistgħu jseħhu.

3. KIF GHANDEK TUŻA ADVATE

It-trattament b'ADVATE jiġi mibdi minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti b'emofilja A.

It-tabib tiegħek għandu jikkalkula d-doża ta' ADVATE (f'unitajiet internazzjonali jew IU) skont il-kondizzjoni u l-piż tal-ġisem tiegħek, u jekk hux ser jintuża għal prevenzjoni jew trattament għal emorragiji. Il-frekwenza ta' amministrazzjoni ser tiddependi kemm ADVATE ikun qed jahdem tajjeb għalik. Generalment it-terapija ta' sostituzzjoni b'ADVATE hija trattament għal tul ħajtek.

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Prevenzjoni ta' emorraġiji

Id-doża normali ta' octocog alfa hi bejn 20 u 40 IU għal kull kg ta' piż tal-ġisem, amministrata kull jumejn jew 3 ijiem. Madankollu, f'ċerti każi, speċjalment f'pazjenti iżgħar, jistgħu jkunu mehtieġa injezzjonijiet aktar ta' spiss jew doži oġhla.

Trattament ta' emorraġiji

Id-doża ta' octocog alfa hi kalkulata skont il-piż korporali tiegħek u l-livelli ta' fattur VIII li jridu jintlahqu. Il-livelli ta' fattur VIII li jridu jintlahqu jiddependu mis-severità u minfejn qed ikun hemm emmoraġija

$$\text{Doża (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{zieda fil-Fattur VIII mixtieq (\% \text{ tan-normali})} \times 0.5$$

Jekk ikollok l-impressjoni li l-effett ta' ADVATE ma jkunx biżżejjed, tkellem mat-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek għandu jagħmel testijiet tal-laboratorju xierqa sabiex jiżgura illi inti għandek livelli ta' Fattur VIII xierqa. Dan huwa importanti l-aktar jekk inti se tagħmel operazzjoni magġuri.

Użu fit-tfal u adolexxenti (minn 0 sa 18-il sena)

Għall-kura ta' fsada, id-dożaġġ fit-tfal mhuwiex differenti minn dak f'pazjenti adulti.

Għall-prevenzjoni ta' fsada fit-tfal ta' inqas minn 6 snin, huma rakkomandati doži ta' 20 sa 50 IU għal kull kg piż tal-ġisem 3 sa 4 drabi fil-ġimgħa. L-ġhoti ta' ADVATE fit-tfal (minn ġol-vina) mhuwiex differenti mill-ġhoti lil persuni adulti. Tagħmir għal aċċess venuż ċentral (CVAD) jista' jsir neċessarju biex jippermetti infużjonijiet frekwenti ta' prodotti ta' fattur VIII.

Minhabba t-naqqis fil-volum tal-injezzjoni għal ADVATE rikostitwit f'2 ml, il-hin biex tirreagixxi għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva waqt injezzjoni jitnaqqas b'mod addizzjonali. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata waqt l-injezzjoni ta' ADVATE rikostitwit f'2 ml, b'mod speċjali fit-tfal.

Kif jingħata ADVATE

ADVATE ġeneralment jingħata ġo vina (fil-vini) minn tabib jew infermiera. Inti jew xi hadd ieħor tista' tamministra ADVATE bħala injezzjoni, kemm-il darba tkun irċevejt taħriġ xieraq biss. Istruzzjonijiet dettaljati għal amministrazzjoni fuqek innifsek jingħataw fl-aħħar ta' dan il-fuljett ta' tagħrif.

Jekk tuża aktar ADVATE milli suppost

Dejjem għandek tiehu ADVATE skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju. Jekk tinjetta aktar ADVATE milli rakkomandat, informa lit-tabib tiegħek mill-aktar fis.

Jekk tinsa tiehu ADVATE

Tinjettax doża doppja biex tpatti għad-doża li nsejt tiehu. Kompli bl-injezzjoni li jmiss kif skedata u kompli skont il-parir mogħti mit-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tuża ADVATE

Twaqqafx ADVATE mingħajr ma tikkonsulta mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI POSSIBBLI

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk ikun hemm **reazzjonijiet allergiċi severi u f'daqqa** (anafilattiċi), l-injezzjoni **għandha titwaqqaf minnufih**. Għandek **tikkuntatta lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi sintomi bikrija ta' reazzjonijiet allergiċi li ġejjin:

- raxx, horriqija, pustoli, hakk ġenerali,
- nefha tax-xofftejn u l-ilsien,
- diffikultà biex tieġu n-nifs, tharhir, is-sider jinghafas,
- thossok ma tiflahx.
- sturdament u nuqqas ta' koxxjenza.

Sintomi severi, li jinkludu diffikultà biex tieġu n-nifs u fejn (kwazi) ikollok hass hażin, jehtieġu trattament ta' emergenza minnufih.

Għal tfal li ma kinux ikkurati qabel b'mediċini li fihom Fattur VIII, antikorpi inibituri (ara sezzjoni 2) jistgħu jiffurmaw b'mod komuni hafna (aktar minn 1 minn kull 10 persuni); madankollu, pazjenti li jkunu rċivew kura b'Fattur VIII fil-passat (aktar minn 150 jum ta' kura), ir-riskju huwa mhux komuni (inqas minn 1 minn kull 100 persuna). Jekk dan isehh, il-mediċini tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek jistgħu ma jibqgħux jahdmu kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tiegħek jista' jkollkom fsada persistenti. Jekk dan isehh għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)
Impedituri ta' Fattur VIII (għat-tfal li ma kinux ikkurati fil-passat b'mediċini li fihom Fattur VIII).

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10) uġiġh ta' ras u deni.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
Impedituri ta' Fattur VIII (għal pazjenti li jkunu rċivew kura fil-passat b'Fattur VIII (aktar minn 150 jum ta' kura)), sturdament, influwenza, hass hażin, tahbit tal-qalb mhux normali, nefhiet homor u b'hakk fuq il-ġilda, skumdità fis-sider, tbengiġ fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, hakk, zieda fl-għaraq, toghma mhux tas-soltu fil-halq, fwawar tal-menopawsa, emigranji, indeboliment tal-memorja, tertir, dijarea, dardir, rimettar, qtugħ ta' nifs, griżmejn muġuġha, infezzjoni tal-kanali limfatiċi, tibjid tal-ġilda, infjammazzjoni fl-għajnejn, raxxijiet, tagħriq eċċessiv, nefha fis-saqajn u r-riglejn, perċentwali mnaqqsa tal-għadd ta' ċelluli homor tad-demem, zieda f'tip ta' ċelloli bojod tad-demem (monociti), u wġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome jew fil-parti ta' isfel tas-sider.

Relatati ma intervent kirurġiku

infezzjoni relatata mal-kateter, tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli homor fid-demem, nefha fir-riglejn u d-dirghajn u fil-ġogi, fsada mtawla wara li jitnehha l-pajp li minnu jgħaddi l-likwidu li johroġ mill-ferita, tnaqqis fil-livell ta' Fattur VIII u tbengiġ wara l-operazzjoni.

Relatati ma' tagħmir għal aċċess venuż ċentrali CVAD)

Infezzjoni assoċjata mal-kateter, infezzjoni sistemika u embolu lokali tad-demem fis-sit tal-kateter.

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

reazzjonijiet li jkunu potenzjalment ta' periklu għall-ħajja (anafilassi) u reazzjonijiet allergiċi oħrajn (sensittività eċċessiva), disturbi ġenerali (għeja, nuqqas ta' enerġija).

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal

Għajr l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi mhux ikkurati preċedentament (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, fl-istudji kliniċi ma giet innotata ebda differenza speċifika għall-età.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. KIF TAHŻEN ADVATE

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-frیża.

Fiz-żmien li jdum tajjeb, il-kunjett tat-trab jista' jinżamm f'temperatura tal-kamra (sa 25 °C) għal perjodu wiehed li ma jaqbiżx is-6 xhur. F'dan il-każ, din il-mediċina tiskadi fit-tmiem ta' dan il-perjodu ta' 6 xhur jew fid-data ta' meta tiskadi li hija stampata fuq il-kunjett tal-prodott, skont liema minnhom tiġi l-ewwel. Jekk joghġbok niżżel it-tmiem tas-6 xhur hżin f'temperatura ambjentali tal-kamra fuq il-kaxxa tal-prodott. Il-prodott ma jistax jerga' jinħażen fil-friġġ wara li jkun inżamm f'temperatura ambjentali tal-kamra.

Żomm il-kunjett fil-kaxxa tal-kartun biex tilqa' mid-dawl.

Dan il-prodott għandu jintuża darba biss. Armi s-soluzzjoni li ma tkunx intużat b'mod xieraq

Uża l-prodott immedjatament malli t-trab ikun inħall kompletament.

Tpoġġix is-soluzzjoni fil-friġġ wara t-thejjija.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. KONTENUT TAL-PAKKETT U INFORMAZZJONI OHRA

X'fih ADVATE

- Is-sustanza attiva hi octocog alfa (Fattur VIII tal-koagulazzjoni uman magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti). Kull kunjett tat-trab fih nominament 250, 500, 1000 jew 1500 IU octocog alfa.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, u glutathione (ridott).

Kunjett tas-solvent: 2 ml ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

Kif jidher ADVATE u l-kontenut tal-pakkett

ADVATE huwa trab abjad għal offwajt li jitfarrak.

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni tkun ċara, bla kulur u hielsa minn partikoli barranin.

Kull pakkett fih ukoll strument għar-rikostituzzjoni (BAXJECT II).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

A-1221 Vienna

Tel: +800 66838470

e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Manifatturi

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

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

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

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

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

medinfoEMA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMA@takeda.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku ta tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

Teknika asettika hija mehtieġa waqt it-thejjija tas-soluzzjoni u l-amministrazzjoni.

Uża biss l-ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet u l-istrument tar-rikostituzzjoni għat-thejjija tas-soluzzjoni li huma pprovduti ma' kull pakkett ta' ADVATE. ADVATE m'għandux jithallat ma prodotti mediċinali oħra jew solventi.

Huwa rrakkomandat hafna li kull darba li jingħata ADVATE, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati.

Istruzzjonijiet għar-rikostitizzjoni

- M'għandekx tuża wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketti u l-kartuna.
- M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema sterili tal-barriera tiegħu jew l-ippakkjar huma bil-ħsara jew juru sinjali ta' taħsir kif indikat bis-simbolu: .
- M'għandekx tqiegħed fil-frigġ is-soluzzjoni wara li tkun preparajtha.

1. Jekk il-prodott maħzun kien fil-frigġ, hu kemm l-ADVATE (trab) u l-kunjetti tas-solvent minn ġol-frigġ u hallihom jilhq u t-temperatura tal-kamra (bejn 15 °C u 25 °C).
2. Aħsel idejk sew billi tuża s-sapun u l-ilma fietel.
3. Nehhi t-tappijiet mill-kunjetti tat-trab u tas-solvent.

4. Naddaf it-tappijiet bil-ġbajjar tal-alkohol. Qiegħed il-kunjetti fuq wiċċ ċatt u nadif.
5. Iftaħ il-pakkett tal-istrument BAXJECT II billi tqaxxar l-ġhatu tal-karta mingħajr ma tmissi għewwa (Fig. a). Tnehhix l-istrument mill-pakkett. M'għandekx tuża jekk l-istrument BAXJECT II, is-sistema ta' barriera sterili jew il-pakkett ikunu bil-ħsara jew juru sinjali ta' taħsir.
6. Aqleb il-pakkett u dahhal il-ponta iebsa tal-plastik ġot-tapp tas-solvent. Aqbad il-pakkett mit-tarf tiegħu u iġbed il-pakkett minn fuq BAXJECT II (Fig. b). Tnehhix it-tapp il-blu mill-istrument BAXJECT II.
7. Għal rikostituzzjoni għandhom jintużaw biss l-ilma sterelizzat għal injezzjonijiet u t-tagħmir ta' rikostituzzjoni fil-pakkett biss. B'BAXJECT II imwahnal mal-kunjett tas-solvent, aqleb is-sistema sabiex il-kunjett tas-solvent tkun fuq l-istrument. Dahhal il-ponta bajda tal-plastik ġot-tapp ta' ADVATE trab. Il-vakwu jiġbed is-solvent ġol-kunjett b'ADVATE trab (Fig. ċ).
8. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jkun inhall. Aċċerta ruhek li ADVATE trab ikun inhall kompletament, inkella mhux is-sustanza rikostitwita kollha tgħaddi mill-filtru tal-istrument. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'anqas minn minuta). Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni għandha tkun ċara u hielsa minn partikuli barranin.

Fig. a

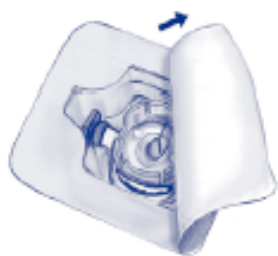


Fig. b

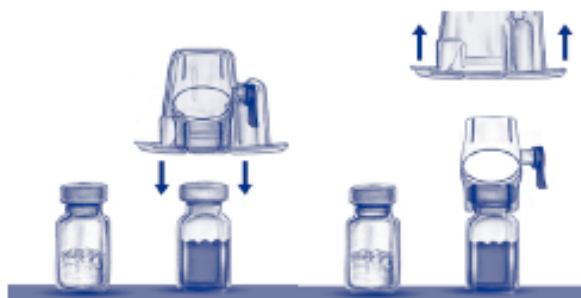


Fig. ċ



Istruzzjonijiet għall-injezzjoni

Sabiex jingħata l-użu ta' siringa luer-lock hi meħtieġa.

Nota importanti:

- Tipprovax tagħti l-injezzjoni jekk ma ngħatajtx taħriġ speċjalizzat mit-tabib jew l-infermier/a tiegħek.
 - Ifli s-soluzzjoni mhejjija biex tara jekk hemmx xi frak u telf ta' kulur qabel tingħata (is-soluzzjoni għandha tkun ċara, mingħajr kulur u hielsa minn partikuli barranin). Tużax ADVATE jekk is-soluzzjoni ma tkunx kompletament ċara jew mhux mahlula kompletament.
1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT II. **Tiġbidx arja għal ġos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT II (Fig. d).
 2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Iġbed is-soluzzjoni rikostitwita ġos-siringa billi tiġbed il-plaġer lura bil-mod (Fig. E).
 3. Aqla' s-siringa.
 4. Wahhal labra farfett injetta s-soluzzjoni rikostitwita għal ġol-vina. Is-soluzzjoni għandha tiġi amministrata bil-mod, b'rata kif stabilita li jkun komdu biha l-pazjent li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. (Ara Sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista' jkollu").
 5. Armi kull soluzzjoni mhux użata b'mod xieraq.

Fig. d

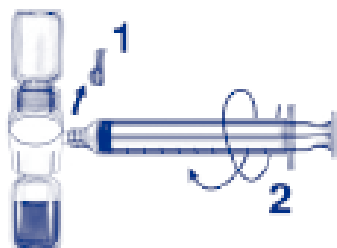
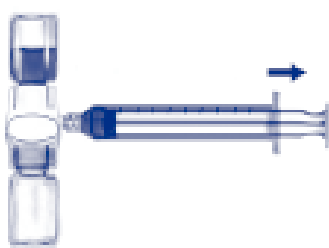


Fig. e



It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam tas-saħħa:

Trattament mitlub

Fil-każ li jinqalghu l-każijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandix tinżel inqas mil-livell tal-attività tal-plażma mogħti (f' % ta' normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti, It-tabella li ġejja tista' tintuża bħala gwida għal dozi f'każijiet ta' emorraġiji u kirurgija.

Id-doża u l-frekwenza ta' amministrazzjoni għandhom jiġi adattati skont ir-rispons kliniku fil-każ individwali. Taht ċertu ċirkostanzi (eż. preżenza baxxa ta' titru ta' impeditur), doži oghla minn daww ikkalkulati permezz tal-formula jistghu jkunu meħtieġa.

Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurġika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-doži (sigħat)/dewmien tat-terapija (għanet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-halq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal mill-anqas għurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruhu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal 3 - 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabilità akuta jirrisolvu ruħhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-hajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm it-theddida tirisolvi ruħha.
Kirurġija		
<i>Minuri</i> Inkluz il-qluġh ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin), għal mill-anqas għurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem oħra biex iżżomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

ADVATE 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
ADVATE 1500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

octocog alfa (fattur VIII tal-koagulazzjoni rikombinanti uman)

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu ADVATE u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu ADVATE
3. Kif għandek tiehu ADVATE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen ADVATE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'INHU ADVATE U GħALXIEX JINTUŻA

ADVATE fih is-sustanza attiva octocog alfa, il-fattur VIII ta' koagulazzjoni umana li jiġi magħmul bit-teknoloġija rikombinanti tad-DNA. Il-fattur VIII huwa meħtieġ mid-demem biex jiffurma emboli u jwaqqaf l-emorraġiji. F'pazjenti b'emofilja A (nuqqas ereditarju ta' fattur VIII) huwa nieqes jew mhux jaħdem sew.

ADVATE jintuża għall-kura u l-prevenzjoni ta' fsada f'pazjenti ta' kull grupp ta' età b'emofilja A (disturb ta' fsada li jintiret ikkawżat minhabba nuqqas tal-fattur VIII).

ADVATE jiġi preparat mingħajr iż-żieda ta' ebda proteina derivata mill-bniedem jew mill-annimal fil-proċess ta' manifattura kollu.

2. X'GHANDEK TKUN TAF QABEL MA TIEHU ADVATE

Tihux ADVATE

- jekk int allergiku għal octocog alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk int allergiku/a għal proteini tal-ġurdien jew tal-hamster.

Jekk m'intix ċert/a dwar dan, staqsi lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża ADVATE. Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk kont diġà ġejt ittrattat/a qabel bi prodotti ta' Fattur VIII, speċjalment jekk żviluppajt impedituri/ peress li jista' jkun hemm riskju oġġli li jerġa' jiġri dan. Impedituri huma antikorpi li jimblokkaw il-fattur VIII, li jnaqqsu l-effikaċja ta' ADVATE sabiex jipprevjenu jew jikkontrollaw l-emorraġija. L-iżvilupp ta' impedituri

hija kumplikazzjoni magħrufa għat-trattament ta' emofilja A. Jekk l-emorragija tiegħek ma tiġix ikkontrollata b'ADVATE, għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

Hemm riskju rari li tista' tesperjenza reazzjoni anafilattika (reazzjoni severa, f'daqqa) għal ADVATE. Għandek tkun konxju tas-sinjali bikrin ta' reazzjonijiet allergici bħal raxx, horriqija, tbengil, ħakk imxerred, nefha tax-xufftejn u ta' l-ilsien, tbatija biex tiehu n-nifs, tharhir, rassa fis-sider, sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx, u sturdament. Dawn is-sintomi jistgħu jikkostitwixxu sintomu bikri ta' xokk anafilattiku, li l-manifestazzjonijiet tiegħu jistgħu jinkludu wkoll sturdament qawwi, telf mis-sensi, u tbatija kbira biex tiehu n-nifs.

Jekk ikun hemm minn dawn is-sintomi, waqqaf l-injezzjoni immedjatement u aghmel kuntatt mat-tabib tiegħek. Sintomi severi, li jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs u (kważi) hass ħazin, jirrikjedu trattament ta' emerġenza fil-pront.

Pazjenti li jiżviluppaw impedituri tal-Fattur VIII

Il-formazzjoni ta' inibituri (antikorpi) hi kumplikazzjoni magħrufa li tista' ssehh matul il-kura bil-medicini kollha li fihom Fattur VIII. Dawn l-inibituri, speċjalment f'livelli għoljin, ma jhallux il-kura taħdem kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tiegħek se tiġu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' dawn l-inibituri. Jekk il-fsada tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek ma tkunx qed tiġi kkontrollata b'ADVATE, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Tfal u adolexxenti

It-twissijiet u prekawzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal (minn 0 sa 18-il sena).

Medicini ohra u ADVATE

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi medicina ohra.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

ADVATE ma jaffettwax il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

ADVATE fih sodium

Din il-medicina fiha 10 mg sodium m (il-komponent prinċipali tal-melh tat-tisjir) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 0.5% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Applikazzjoni ħazina ta' ADVATE

Applikazzjoni ħazina (injezzjoni ġol-arterja jew 'il barra mill-vina) għandha tiġi evitata għax reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ħfief u li jdumu ftit, bħal tbengil u ħmura, jistgħu jseħhu.

3. KIF GHANDEK TUŻA ADVATE

It-trattament b'ADVATE jiġi mibdi minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti b'emofilja A.

It-tabib tiegħek għandu jikkalkula d-doża ta' ADVATE (f'unitajiet internazzjonali jew IU) skont il-kondizzjoni u l-piż tal-ġisem tiegħek, u jekk hux ser jintuża għal prevenzjoni jew trattament għal emorragiji. Il-frekwenza ta' amministrazzjoni ser tiddependi kemm ADVATE ikun qed jahdem tajjeb għalik. Generalment it-terapija ta' sostituzzjoni b'ADVATE hija trattament għal tul ħajtek.

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Prevenzjoni ta' emorraġiji

Id-doża normali ta' octocog alfa hi bejn 20 u 40 IU ghal kull kg ta' piż tal-ġisem, amministrata kull jumejn jew 3 ijiem. Madankollu, f'ċerti każi, speċjalment f'pazjenti iżgħar, jistgħu jkunu mehtieġa injezzjonijiet aktar ta' spiss jew doži oghla.

Trattament ta' emorraġiji

Id-doża ta' octocog alfa hi kalkulata skont il-piż korporali tiegħek u l-livelli ta' fattur VIII li jridu jintlahqu. Il-livelli ta' fattur VIII li jridu jintlahqu jiddependu mis-severità u minfejn qed ikun hemm emmoraġija

$$\text{Doża (IU)} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{zieda fil-Fattur VIII mixtieq (\% tan-normali)} \times 0.5$$

Jekk ikollok l-impressjoni li l-effett ta' ADVATE ma jkunx biżżejjed, tkellem mat-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek għandu jagħmel testijiet tal-laboratorju xierqa sabiex jiżgura illi inti għandek livelli ta' Fattur VIII xierqa. Dan huwa importanti l-aktar jekk inti se tagħmel operazzjoni magħgħuri.

Użu fit-tfal u adolexxenti (minn 0 sa 18-il sena)

Għall-kura ta' fsada, id-dożaġġ fit-tfal mhuwiex differenti minn dak f'pazjenti adulti.

Għall-prevenzjoni ta' fsada fit-tfal ta' inqas minn 6 snin, huma rakkomandati doži ta' 20 sa 50 IU ghal kull kg piż tal-ġisem 3 sa 4 drabi fil-ġimgħa. L-ghoti ta' ADVATE fit-tfal (minn ġol-vina) mhuwiex differenti mill-ghoti lil persuni adulti. Tagħmir għal aċċess venuż ċentral (CVAD) jista' jsir neċessarju biex jippermetti infużjonijiet frekwenti ta' prodotti ta' fattur VIII.

Minhabba t-tnaqqis fil-volum tal-injezzjoni għal ADVATE rikostitwit f'2 ml, il-hin biex tirreagixxi għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva waqt injezzjoni jitnaqqas b'mod addizzjonali. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata waqt l-injezzjoni ta' ADVATE rikostitwit f'2 ml, b'mod speċjali fit-tfal.

Kif jingħata ADVATE

ADVATE ġeneralment jingħata ġo vina (fil-vini) minn tabib jew infermiera. Inti jew xi hadd iehor tista' tamministra ADVATE bħala injezzjoni, kemm-il darba tkun irċevejt taħriġ xieraq biss. Istruzzjonijiet dettaljati għal amministrazzjoni fuqek innifsek jingħataw fl-aħħar ta' dan il-fuljett ta' tagħrif.

Jekk tuża aktar ADVATE milli suppost

Dejjem għandek tiehu ADVATE skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju. Jekk tinjetta aktar ADVATE milli rakkomandat, informa lit-tabib tiegħek mill-aktar fis.

Jekk tinsa tiehu ADVATE

Tinjettax doża doppja biex tpatti għad-doża li nsejt tiehu. Kompli bl-injezzjoni li jmiss kif skedata u kompli skont il-parir mogħti mit-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tuża ADVATE

Twaqqafx ADVATE mingħajr ma tikkonsulta mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI POSSIBBLI

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk ikun hemm **reazzjonijiet allergiċi severi u f'daqqa** (anafilattiċi), l-injezzjoni **għandha titwaqqaf minnufih**. Għandek **tikkuntatta lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi sintomi bikrija ta' reazzjonijiet allergiċi li ġejjin:

- raxx, horriqija, pustoli, hakk ġenerali,
- nefha tax-xofftejn u l-ilsien,
- diffikultà biex tiehu n-nifs, tharhir, is-sider jinghafas,
- thossok ma tiflahx.
- sturdament u nuqqas ta' koxxjenza.

Sintomi severi, li jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs u fejn (kwazi) ikollok hass hazin, jehtiegu trattament ta' emergenza minnufih.

Sintomi severi, li jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs u fejn (kwazi) ikollok hass hazin, jehtiegu trattament ta' emergenza minnufih.

Għal tfal li ma kinux ikkurati qabel b'medicini li fihom Fattur VIII, antikorpi inibituri (ara sezzjoni 2) jistgħu jiffurmaw b'mod komuni hafna (aktar minn 1 minn kull 10 persuni); madankollu, pazjenti li jkunu rċivew kura b'Fattur VIII fil-passat (aktar minn 150 jum ta' kura), ir-riskju huwa mhux komuni (inqas minn 1 minn kull 100 persuna). Jekk dan isehh, il-medicini tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek jistgħu ma jibqgħux jaħdmu kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tiegħek jista' jkollkom fsada persistenti. Jekk dan isehh għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjament.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)
Impedituri ta' Fattur VIII (għat-tfal li ma kinux ikkurati fil-passat b'medicini li fihom Fattur VIII).

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)
uġiġh ta' ras u deni.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
Impedituri ta' Fattur VIII (għal pazjenti li jkunu rċivew kura fil-passat b'Fattur VIII (aktar minn 150 jum ta' kura)), sturdament, influwenza, hass hazin, taħbit tal-qalb mhux normali, nefhiet homor u b'hakk fuq il-ġilda, skumdità fis-sider, tbengil fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, hakk, zieda fl-għaraq, toghma mhux tas-soltu fil-halq, fwawar tal-menopawsa, emigranji, indeboliment tal-memorja, tertir, dijarea, dardir, rimettar, qtugh ta' nifs, griżmejn muġuġha, infezzjoni tal-kanali limfatiċi, tibjid tal-ġilda, infjammazzjoni fl-għajnejn, raxxijiet, tagħriq eċċessiv, nefha fis-saqajn u r-riġlejn, perċentwali mnaqqsa tal-ghadd ta' ċelluli homor tad-demm, zieda f'tip ta' ċelloli bojod tad-demm (monoċiti), u wġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome jew fil-parti ta' isfel tas-sider.

Relatati ma intervent kirurgiku

infezzjoni relatata mal-kateter, tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli homor fid-demm, nefha fir-riġlejn u d-dirġhajn u fil-ġogi, fsada mtawla wara li jitnehha l-pajp li minnu jgħaddi l-likwidu li johroġ mill-ferita, tnaqqis fil-livell ta' Fattur VIII u tbengil wara l-operazzjoni.

Relatati ma' tagħmir għal aċċess venuż ċentrali CVAD)

Infezzjoni assoċjata mal-kateter, infezzjoni sistemika u embolu lokali tad-demm fis-sit tal-kateter.

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)
reazzjonijiet li jkunu potenzjalment ta' periklu għall-ħajja (anafilassi) u reazzjonijiet allergiċi oħrajn (sensittività eċċessiva), disturbi ġenerali (għeja, nuqqas ta' enerġija).

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal

Għajr l-iżvilupp ta' impedituri f'pazjenti pedjatriċi mhux ikkurati preċedentament (PUPs), u kumplikazzjonijiet relatati mal-kateter, fl-istudji kliniċi ma giet innotata ebda differenza speċifika għall-età.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** imnizzla f' **Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. KIF TAĦŻEN ADVATE

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Fiz-żmien li jdum tajjeb, il-folja bil-prodott tista' tinżamm f'temperatura tal-kamra (sa 25 °C) għal perjodu wiehed li ma jaqbiżx is-6 xhur. F'dan il-każ, din il-medicina tiskadi fit-tmiem ta' dan il-perjodu ta' 6 xhur jew fid-data ta' meta tiskadi li hija stampata fuq il-folja, skont liema minnhom tiġi l-ewwel. Jekk jogħġbok nizzel it-tmiem tas-6 xhur hżin f'temperatura ambjentali tal-kamra fuq il-kaxxa tal-prodott. Il-prodott ma jistax jerga' jinħażen fil-friġġ wara li jkun inżamm f'temperatura ambjentali tal-kamra.

Żomm il-folja bil-prodott fil-kaxxa tal-kartun biex tilqa' mid-dawl.

Dan il-prodott għandu jintuża darba biss. Armi s-soluzzjoni li ma tkunx intużat b'mod xieraq

Uża l-prodott immedjatament malli t-trab ikun inhall kompletament.

Tpoġġix is-soluzzjoni fil-friġġ wara t-tnejn.

Tarmix medicini mal-ilma tad-draġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. KONTENUT TAL-PAKKETT U INFORMAZZJONI OHRA

X'fih ADVATE

- Is-sustanza attiva hi octocog alfa (Fattur VIII tal-koagulazzjoni uman magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti). Kull kunjett tat-trab nominalment fih 250, 500, 1000, jew 1500 IU octocog alfa.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, u glutathione (ridott).

Kunjett tas-solvent: 2 ml ilma sterilizzat għall-injezzjonijiet.

Kif jidher ADVATE u l-kontenut tal-pakkett

ADVATE huwa trab abjad għal offwajt li jitfarrak.

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni tkun ċara, bla kulur u ħielsa minn partikoli barranin.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Manifatturi

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

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

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

France**Portugal**

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

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

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku ta tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-amministrazzjoni

ADVATE m'għandux jiħallat ma prodotti medicinali oħra jew solventi.

Huwa rrakkomandat hafna li kull darba li jingħata ADVATE, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati.

Istruzzjonijiet għar-rikostitizzjoni

- M'għandekx tuża wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketti u l-kartuna.
- Tużax jekk l-għatu ma jkunx kompletament issigillat fuq il-folja.
- M'għandekx tqiegħed fil-frigġ is-soluzzjoni wara li tkun preparajtha.

1. Jekk il-prodott ikun għadu maħzun fi frigġ, hu l-folja ssiġillata (li fiha l-kunjetti bit-trab u s-solvent immuntati minn qabel mas-sistema għar-rikostituzzjoni) mill-frigġ u halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra (bejn 15°C u 25°C).

2. Ahsel idejk bir-reqqa billi tuża sapun u ilma shun.
3. Iftaħ il-pakkett ta' ADVATE billi tqaxxar l-ghatu. Nehhi s-sistema BAXJECT III minn ġol-folja.
4. Poġġi l-ADVATE fuq wiċċ ċatt bil-kunjett bis-solvent fuq (Fig. 1). Il-kunjett bis-solvent fih strixxa blu. Tnehhix l-ghatu blu sakemm ma tinghatax istruzzjonijiet biex tagħmel hekk f'pass aktar tard.
5. B'id waħda żżomm l-ADVATE fis-sistema BAXJECT III, aghfas 'l isfel b'mod sod fuq il-kunjett bis-solvent bl-id l-oħra sakemm is-sistema tkun magħfusa kompletament u s-solvent inixxi 'l isfel għal ġol-kunjett ta' ADVATE (Fig. 2). Tmejjilx is-sistema sakemm it-trasferiment ikun komplut.
6. Ivverifika li t-trasferiment tas-solvent ikun komplut. Dawwar bil-mod sakemm il-materjal kollu jinhall. Aċċerta ruhek li t-trab ta' ADVATE ikun inhall kompletament, inkella mhux is-soluzzjoni rikostitwita kollha se tgħaddi minn ġol-filtru tat-tagħmir. Il-prodott jinhall malajr (normalment f'inqas minn 1 minuta). Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha materjal ieħor.

Fig. 1

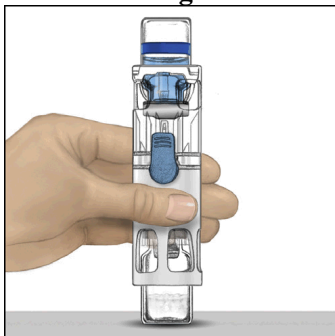


Fig. 2

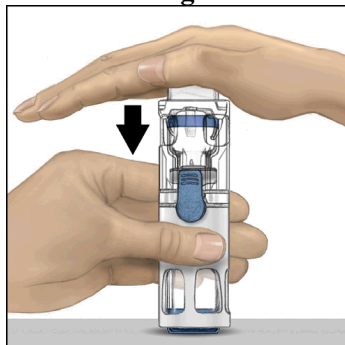
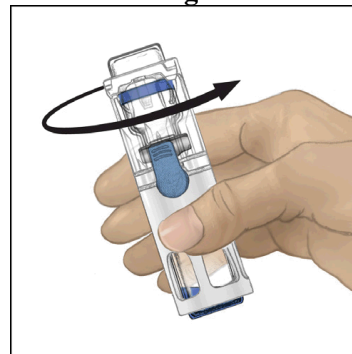


Fig. 3



Istruzzjonijiet għall-injezzjoni

Teknika aseptika hi meħtieġa waqt l-ġhoti.

Sabiex jingħata l-użu ta' siringa luer-lock hi meħtieġa.

Nota importanti:

- Tipprovax tagħti l-injezzjoni jekk ma nġhatajtx taħriġ speċjalizzat mit-tabib jew l-infermier/a tiegħek.
 - Ifli s-soluzzjoni mhejjija biex tara jekk hemmx xi frak u telf ta' kulur qabel tingħata (is-soluzzjoni għandha tkun ċara, mingħajr kulur u hielsa minn partikuli barranin). Tużax ADVATE jekk is-soluzzjoni ma tkunx kompletament ċara jew mhux mahlula kompletament.
1. Nehhi t-tapp il-blu minn BAXJECT III. **Tiġbidx arja għal ġos-siringa.** Qabbad is-siringa ma' BAXJECT III.
 2. Aqleb is-sistema (bil-kunjett bis-soluzzjoni rikostitwita 'l fuq). Iġbed is-soluzzjoni rikostitwita ġos-siringa billi tiġbed il-plaġer lura bil-mod.
 3. Aqla' s-siringa.
 4. Waħħal labra farfett injetta s-soluzzjoni rikostitwita għal ġol-vina. Is-soluzzjoni għandha tiġi amministrata bil-mod, b'rata kif stabilita li jkun komdu biha l-pazjent li ma taqbiżx 10 ml kull minuta. (Ara Sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista' jkollu").
 5. Armi kull soluzzjoni mhux użata b'mod xieraq.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam tas-saħħa:

Trattament mitlub

Fil-każ li jinqalgħu l-każijiet emorraġiċi li ġejjin, l-attività ta' fattur VIII m'għandix tinzel inqas mil-livell tal-attività tal-plażma mogħti (f' % ta' normal jew IU/dl) fil-perijodu korrispondenti, It-tabella li ġejja tista' tintuża bħala gwida għal dożi f'każijiet ta' emorraġiji u kirurgija.

Id-doża u l-frekwenza ta' amministrazzjoni għandhom jiġi adattati skont ir-rispons kliniku fil-każ individwali. Taht ċertu ċirkostanzi (eż. preżenza baxxa ta' titru ta' impeditur), dożi oġġla minn daww ikkalkulati permezz tal-formula jistgħu jkunu meħtieġa.

Grad ta' emorraġija/tip ta' proċedura kirurġika	Livell ta' fattur VIII mixtieq (% jew IU/dl)	Frekwenza tad-dożi (sighat)/dewmien tat-terapija (għanet)
Emorraġija		
Emoartrozi bikrija, emorraġija fil-muskoli jew emorraġija fil-halq.	20 – 40	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal mill-anqas għurnata, sakemm l-episodju ta' emorraġija, kif indikat mill-uġigh, jirrisolvi ruhu jew jinkiseb fejqan.
Emoartrozi aktar estensiva, emorraġija fil-muskoli jew ematoma.	30 – 60	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 12 sa 24 siegħa (8 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) għal 3 - 4 ijiem sakemm l-uġigh jew diżabilità akuta jirrisolvu ruhhom.
Emorraġiji li huma ta' theddid għall-ħajja.	60 – 100	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 12-il siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm it-theddida ttrisolvi ruħha.
Kirurġija		
Minuri Inkluz il-qluġ ta' sinna.	30 – 60	Kull 24 siegħa (12 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin), għal mill-anqas għurnata, sakemm jinkiseb fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 – 100 (qabel u wara l-operazzjoni)	Irrepeti l-injezzjonijiet kull 8 sa 24 siegħa (6 sa 24 siegħa fil-każ ta' pazjenti li huma taht is-6 snin) sakemm jinkiseb fejqan adegwat tal-ferita, imbagħad kompli t-terapija għal mill-anqas 7 ijiem oħra biex iżzomm attività tal-fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl).