

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 250 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 1000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 1500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 2000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 3000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ADVATE 250 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 250 UI fator VIII de coagulação humana (rADN), octocog alfa. ADVATE contém aproximadamente 50 UI por ml de fator VIII de coagulação humana (rADN) octocog alfa após reconstituição com 5 ml de solvente.

ADVATE 500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 500 UI fator VIII de coagulação humana (rADN), octocog alfa. ADVATE contém aproximadamente 100 UI por ml de fator VIII de coagulação humana (rADN) octocog alfa após reconstituição com 5 ml de solvente.

ADVATE 1000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 1000 UI fator VIII de coagulação humana (rADN), octocog alfa. ADVATE contém aproximadamente 200 UI por ml de fator VIII de coagulação humana (rADN) octocog alfa após reconstituição com 5 ml de solvente.

ADVATE 1500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 1500 UI fator VIII de coagulação humana (rADN), octocog alfa. ADVATE contém aproximadamente 300 UI por ml de fator VIII de coagulação humana (rADN) octocog alfa após reconstituição com 5 ml de solvente.

ADVATE 2000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 2000 UI fator VIII de coagulação humana (rADN), octocog alfa. ADVATE contém aproximadamente 400 UI por ml de fator VIII de coagulação humana (rADN) octocog alfa após reconstituição com 5 ml de solvente.

ADVATE 3000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 3000 UI fator VIII de coagulação humana (rADN), octocog alfa. ADVATE contém aproximadamente 600 UI por ml de fator VIII de coagulação humana (rADN) octocog alfa após reconstituição com 5 ml de solvente.

A potência (Unidades Internacionais) é determinada usando o doseamento cromogénico da Farmacopeia Europeia. A atividade específica de ADVATE é de aproximadamente 4520-11 300 UI/mg de proteína. O octocog alfa (fator VIII de coagulação humana (rADN)) é uma proteína purificada com 2332 aminoácidos. É produzido por tecnologia do ADN recombinante em células do ovário do hamster Chinês (OHC). Preparado sem a adição de qualquer derivado de proteína (exógena) de origem humana ou animal no processo de cultura celular, purificação ou formulação final.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,45 mmol de sódio (10 mg) e 0,5 mg de polissorbato 80 por frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó: pó branco a esbranquiçado friável.

Solvente: solução transparente e incolor.

Após reconstituição, a solução é transparente, incolor, livre de partículas estranhas e tem um pH de 6,7 a 7,3.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia da hemorragia em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII). ADVATE é indicado para todos os grupos etários.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a vigilância de um médico com experiência no tratamento da hemofilia e com suporte de reanimação imediatamente disponível em caso de anafilaxia.

Monitorização do tratamento

Durante o tratamento, recomenda-se a determinação adequada dos níveis de fator VIII para orientar a dose a administrar e a frequência de repetição de perfusões. A resposta dos doentes individuais ao fator VIII pode variar, o que demonstra semividas e recuperações diferentes. Uma dose baseada no peso corporal pode necessitar de um ajuste em doentes com peso insuficiente ou excesso de peso. No caso específico de grandes intervenções cirúrgicas, é indispensável a monitorização exata da terapêutica de substituição através da análise da coagulação (atividade do fator VIII plasmático).

Posologia

A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator VIII, localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do doente.

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), as quais estão relacionadas com o padrão atual de concentrado da OMS para produtos de fator VIII. A atividade de fator VIII no plasma é expressa quer em percentagem (relativa ao plasma humano normal) quer preferencialmente em Unidades Internacionais (relativas a um padrão internacional para o fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII em um ml de plasma humano normal.

Tratamento “On demand”

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se no conhecimento empírico de que 1 UI de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade de fator VIII plasmático em cerca de 2 UI/dl. A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula:

Unidades necessárias (UI) = peso corporal (kg) x aumento desejado de fator VIII (%) x 0,5.

A quantidade a administrar e a frequência de administração devem ser sempre orientadas com vista à eficácia clínica em cada caso individual. Em determinadas circunstâncias (por ex. presença de um baixo título de inibidor), podem ser necessárias doses superiores às calculadas através da fórmula.

No caso de ocorrência dos episódios hemorrágicos a seguir listados, a atividade de fator VIII não deverá descer abaixo do nível de atividade plasmática indicada (em % do normal ou UI/dl), no período correspondente. A tabela que se segue (Tabela 1) pode ser usada como orientação para a determinação da dosagem a usar em caso de episódios hemorrágicos e cirurgia:

Tabela 1. Guia para a dose em episódios hemorrágicos e cirurgia

Grau de hemorragia/tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator VIII necessário (% ou UI/dl)	Frequência das doses (horas)/duração da terapêutica (dias)
Hemorragia Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral.	20 – 40	Repetir a injeção a cada 12 a 24 horas (a cada 8 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante no mínimo 1 dia, até que o episódio hemorrágico, tal como indicado pela dor, esteja resolvido ou até que seja atingido o restabelecimento.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma.	30 – 60	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante 3 – 4 dias ou mais, até desaparecimento da dor ou da incapacidade aguda.
Hemorragias possivelmente fatais.	60 - 100	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), até desaparecimento do perigo.
Cirurgia <i>Pequena</i> Incluindo extrações dentárias.	30 – 60	A cada 24 horas (a cada 12 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante no mínimo 1 dia, até que seja atingido o restabelecimento.
<i>Grande</i>	80 – 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas (cada 6 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos) até à cicatrização adequada da ferida, seguida de terapêutica durante, no mínimo, mais 7 dias para manter uma atividade de fator VIII de 30% a 60% (UI/dl).

Profilaxia

Para a profilaxia a longo prazo contra a hemorragia em doentes com hemofilia A grave, as doses habituais são de 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corporal, em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos de dosagem mais curtos ou doses mais elevadas.

População pediátrica

Para o tratamento “on demand” a dosagem em doentes pediátricos (0 a 18 anos de idade) não difere dos doentes adultos. Para a terapêutica profilática em doentes com idade inferior a 6 anos são recomendadas doses de 20 a 50 UI de fator VIII, por kg de peso corporal, 3 a 4 vezes por semana.

Modo de administração

Via intravenosa. No caso de não ser administrado por um profissional de cuidados de saúde, é necessário treino adequado.

O débito de administração deve ser determinado, para assegurar o conforto do doente, até um máximo de 10 ml/min.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Reações alérgicas conhecidas à proteína de ratinho ou hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade do tipo alérgico, incluindo anafilaxia, com o ADVATE. O produto contém vestígios de proteínas de ratinho e do hamster. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a interromper imediatamente o uso do produto e a contactar o médico. Os doentes devem ser informados dos sinais precoces das reações de hipersensibilidade incluindo urticária, urticária generalizada, opressão torácica, pieira, hipotensão e anafilaxia.

Em caso de choque, deverá ser implementado o tratamento médico padrão para o choque.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento dos indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o doseamento modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a gravidade da doença e com a exposição ao fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 50 dias de exposição, mas continua ao longo da vida, apesar de o risco ser pouco frequente.

A relevância clínica do desenvolvimento de inibidores depende do título do inibidor, representando o título baixo um menor risco de resposta clínica insuficiente, em comparação com inibidores de título elevado.

De uma forma geral, os doentes tratados com medicamentos com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores, através da observação clínica adequada e dos testes laboratoriais apropriados. Se os níveis de atividade de fator VIII plasmático esperados não forem obtidos ou se não for conseguido o controlo da hemorragia com uma dose adequada, deve ser realizado um doseamento para determinar se o inibidor do fator VIII está presente. Nos doentes com níveis elevados de inibidores, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas. A monitorização destes doentes deve ser efetuada por médicos com experiência no tratamento de hemofilia e inibidores do fator VIII.

Acontecimentos cardiovasculares

Em doentes com fatores de risco cardiovasculares existentes, a terapêutica de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular.

Complicações relacionadas com o cateter

Se um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) for necessário, deve ser considerado o risco de complicações relacionadas com o DAVC, incluindo infeções locais, bacteremia e trombose no local do cateter.

Considerações relacionadas com os excipientes

Sódio

Este medicamento contém 10 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

É fortemente recomendado que cada vez que ADVATE seja administrado a um doente, o nome e número de lote do medicamento seja registado, de forma a manter uma ligação entre o doente e o lote do medicamento.

População pediátrica

Os avisos e precauções listados aplicam-se a adultos e crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram comunicadas interações de medicamentos com fator VIII de coagulação humana (rADN) com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram efetuados estudos de reprodução animal com fator VIII. Com base na ocorrência rara de hemofilia A em mulheres, não estão disponíveis dados relativos à experiência de utilização de fator VIII durante a gravidez e aleitamento. Por esta razão, o fator VIII deve ser usado durante a gravidez e aleitamento apenas se claramente necessário.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ADVATE sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os estudos clínicos com ADVATE incluíram 418 indivíduos com no mínimo uma exposição a ADVATE, tendo sido comunicadas no total 93 reações adversas medicamentosas (RAMs). As RAMs que ocorreram com maior frequência foram desenvolvimento de anticorpos neutralizantes do fator VIII (inibidores), cefaleia e febre.

Foram observadas raramente reações de hipersensibilidade ou alérgicas (que podem incluir angioedema, sensação de ardor ou picadas no local da perfusão, arrepios, rubor, urticária generalizada, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, irrequietude, taquicardia, opressão torácica, formiguelo, vômitos, pieira), que podem em alguns casos progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

Pode observar-se o desenvolvimento de anticorpos contra a proteína do ratinho e/ou hamster com reações de hipersensibilidade relacionadas.

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) pode ocorrer em doentes com hemofilia A tratados com fator VIII, incluindo ADVATE (ver secção 5.1). Se ocorrerem tais inibidores, a condição irá manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

Resumo das reações adversas apresentado em tabela

A Tabela 2 fornece a frequência de reações adversas em ensaios clínicos e relatórios espontâneos, em conformidade com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA (SOC e nível de termo preferencial).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

Tabela 2. Frequência de reações adversas em ensaios clínicos e relatórios espontâneos

Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reação adversa	Frequência^a
Infecções e infestações	Gripe	Pouco frequente
	Laringite	Pouco frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático	Inibição do fator VIII	Pouco frequente (PTPs) ^b Muito frequente (PUPs) ^b
	Linfangite	Pouco frequente
Doenças do sistema imunitário	Reação anafilática*	Desconhecido
	Hipersensibilidade ^{c*}	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Frequente
	Tonturas	Pouco frequente
	Alteração da memória	Pouco frequente
	Síncope	Pouco frequente
	Tremores	Pouco frequente
	Enxaqueca	Pouco frequente
	Disgeusia	Pouco frequente
Afeções oculares	Inflamação do olho	Pouco frequente
Cardiopatias	Palpitações	Pouco frequente

Tabela 2. Frequência de reações adversas em ensaios clínicos e relatórios espontâneos

Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reação adversa	Frequência^a
Vasculopatias	Hematoma	Pouco frequente
	Afrontamentos	Pouco frequente
	Palidez	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Pouco frequente
	Dor abdominal superior	Pouco frequente
	Náuseas	Pouco frequente
	Vômitos	Pouco frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Pouco frequente
	Erupção cutânea	Pouco frequente
	Hiperhidrose	Pouco frequente
	Urticária	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Frequente
	Edema periférico	Pouco frequente
	Dor torácica	Pouco frequente
	Mal-estar torácico	Pouco frequente
	Arrepios	Pouco frequente
	Sensação anormal	Pouco frequente
	Hematoma no local da punção na veia	Pouco frequente
	Fadiga*	Desconhecido
	Reação no local de injeção*	Desconhecido
	Mal-estar geral*	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	Número de monócitos aumentado	Pouco frequente
	Diminuição do fator VIII de coagulação ^d	Pouco frequente
	Diminuição do hematócrito	Pouco frequente
	Teste laboratorial anômalo	Pouco frequente
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Complicações pós-intervenção	Pouco frequente
	Hemorragia pós-intervenção	Pouco frequente
	Reação no local da intervenção	Pouco frequente

- a) Calculada com base no número total de doentes que receberam ADVATE (418) em ensaios clínicos, exceto para reações adversas identificadas na vigilância pós-comercialização assinaladas com *.
- b) A frequência é baseada em estudos com todos os medicamentos com FVIII que incluíram doentes com hemofilia A grave. PTPs = doentes tratados previamente, PUPs = doentes não tratados previamente.
- c) RAMs explicadas na secção abaixo.
- d) A diminuição não esperada nos níveis de fator VIII de coagulação ocorreu num doente durante a perfusão contínua de ADVATE após cirurgia (dias 10 - 14 do pós-operatório). A hemóstase foi sempre mantida durante este período, e os níveis de fator VIII plasmático e as taxas de depuração voltaram aos níveis apropriados cerca do dia 15 do pós-operatório. Os doseamentos de inibidores do fator VIII realizados após o fim da perfusão contínua e no fim do estudo revelaram resultados negativos.

Descrição de reações adversas selecionadas

RAMs específicas aos resíduos do processo de fabrico

Dos 229 doentes tratados que foram avaliados quanto a anticorpos para as proteínas celulares do ovário do hamster Chinês (OHC), 3 revelaram tendência de subida estatisticamente significativa nos títulos, 4 revelaram picos constantes ou pontos transitórios e um doente apresentou ambos mas nenhum sintoma clínico. Dos 229 doentes tratados que foram avaliados quanto a anticorpos à IgG

murina, 10 mostraram uma tendência de subida estatisticamente significativa, 2 revelaram um pico constante ou ponto transitório e um doente apresentou ambos. Quatro destes doentes notificaram acontecimentos isolados de urticária, prurido, erupções cutâneas e aumento ligeiro da contagem de eosinófilos em exposições repetidas ao produto em estudo.

Hipersensibilidade

As reações do tipo alérgico incluem anafilaxia e têm sido manifestadas como tonturas, parestesia, erupção cutânea, afrontamento, tumefação facial, urticária e prurido.

População pediátrica

Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam semelhantes às dos adultos.

Para além do desenvolvimento de inibidores em doentes pediátricos previamente não tratados (PUPs) e de complicações relacionadas com o cateter, os estudos clínicos não revelaram diferenças específicas da idade nas RAMs.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem com o fator VIII recombinante de coagulação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, fator VIII de coagulação sanguínea. Código ATC: B02BD02.

Mecanismo de ação

ADVATE contém fator VIII (octocog alfa) recombinante de coagulação sanguínea, uma glicoproteína que é biologicamente equivalente à glicoproteína fator VIII encontrada no plasma humano. Octocog alfa é uma glicoproteína constituída por 2332 aminoácidos com uma massa molecular aproximada de 280 kD.

O complexo fator VIII/fator de von Willebrand consiste em duas moléculas (fator VIII e fator de von Willebrand) com diferentes funções fisiológicas. Quando administrado em perfusão a um doente hemofílico, o fator VIII liga-se ao fator de von Willebrand endógeno na circulação do doente.

O fator VIII ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte depois o fibrinogénio em fibrina e pode formar-se um coágulo. A hemofilia A é uma doença hereditária da coagulação sanguínea, ligada ao sexo, devido à diminuição dos níveis de atividade do fator VIII:C e resulta em hemorragias profusas nas articulações, músculos ou órgãos internos quer espontaneamente quer em resultado de um trauma acidental ou cirúrgico. Os níveis plasmáticos do fator VIII são aumentados através da terapêutica de substituição, permitindo assim uma correção temporária da deficiência de fator e a correção de tendências hemorrágicas.

De notar que a taxa anualizada de hemorragia (ABR) não é comparável entre diferentes concentrados de fator nem entre estudos clínicos diferentes.

Eficácia e segurança clínicas

Foram recolhidos dados sobre a Indução de Tolerância Imunitária (ITI) em doentes com inibidores. Num subestudo do estudo realizado com doentes previamente não tratados (PUPs) 060103, foram documentados tratamentos de ITI em 11 PUPs. Foi efetuada uma análise retrospectiva aos dossiers dos doentes em 30 doentes pediátricos sobre a ITI (no estudo 060703). Um registo prospetivo não interventivo (PASS-INT-004) documentou ITI em 44 doentes pediátricos e adultos, dos quais 36 concluíram a terapêutica com ITI. Os dados revelam que pode ser alcançada tolerância imunitária.

No estudo 060201 compararam-se dois esquemas de tratamento de profilaxia a longo prazo em 53 pessoas previamente tratadas (PTPs): um regime posológico baseado na farmacocinética e individualizado (entre 20 e 80 UI de fator VIII por kg de peso corporal em intervalos de 72 ± 6 horas, $n=23$) com um regime posológico profilático padrão (20 a 40 UI/kg a cada 48 ± 6 horas, $n=30$). O regime posológico baseado na farmacocinética (de acordo com uma fórmula específica) tinha como objetivo manter os níveis mínimos do fator VIII $\geq 1\%$ no intervalo de 72 horas entre as doses. Os dados deste estudo demonstram que os dois regimes posológicos profiláticos são comparáveis em termos de redução da taxa de hemorragia.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ADVATE em todos os subgrupos da população pediátrica na hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII) em “Indução da Tolerância Imunitária (ITI) em doentes com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII) que desenvolveram inibidores ao fator VIII” e “tratamento e profilaxia das hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII)” (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Todos os estudos farmacocinéticos com ADVATE foram efetuados em doentes previamente tratados com hemofilia A grave a moderadamente grave (linha de base do fator VIII $\leq 2\%$). A análise das amostras de plasma foi realizada num laboratório central usando o doseamento de formação de coágulo de uma etapa.

No total, 195 doentes com hemofilia A grave (linha de base do fator VIII $< 1\%$) forneceram parâmetros farmacocinéticos que foram incluídos no conjunto de análises farmacocinéticas por protocolo. As categorias destas análises relativas a bebés (1 mês a < 2 anos de idade), crianças (2 a < 5 anos de idade), crianças mais velhas (5 a < 12 anos de idade), adolescentes (12 a < 18 anos de idade) e adultos (idade igual ou superior a 18 anos) foram utilizadas para resumir os parâmetros farmacocinéticos, em que a idade foi definida como a idade na altura da perfusão.

Tabela 3. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos de ADVATE por cada grupo etário com hemofilia A grave (linha de base do fator VIII $< 1\%$)

Parâmetro (média ± desvio- padrão)	Bebés (n=5)	Crianças (n=30)	Crianças mais velhas (n=18)	Adolescentes (n=33)	Adultos (n=109)
AUC total (UI*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recuperação incremental ajustada na C_{max} (UI/dl por UI/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6

Tabela 3. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos de ADVATE por cada grupo etário com hemofilia A grave (linha de base do fator VIII < 1%)

Parâmetro (média ± desvio- padrão)	Bebés (n=5)	Crianças (n=30)	Crianças mais velhas (n=18)	Adolescentes (n=33)	Adultos (n=109)
Semivida (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentração plasmática máxima pós-perfusão (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Tempo médio de permanência (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volume de distribuição no estado estacionário (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Depuração (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^{a)} Calculada como ($C_{\max}$ - linha de base do fator VIII) dividida pela dose em UI/kg, em que $C_{\max}$ é a medida máxima do fator VIII pós-perfusão.

População pediátrica

A segurança e a eficácia hemostática de ADVATE na população pediátrica são semelhantes às verificadas nos doentes adultos. A recuperação ajustada e semivida terminal ($t_{1/2}$) foi cerca de 20% mais baixa nas crianças jovens (menos de 6 anos de idade) do que nos adultos podendo ser devido, em parte, ao conhecido superior volume plasmático por quilograma de peso corporal em doentes mais jovens.

Atualmente, não estão disponíveis dados farmacocinéticos com ADVATE em doentes previamente não tratados.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicologia aguda, toxicidade de dose repetida, toxicidade local e genotoxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Manitol (E421)
 Cloreto de sódio
 Histidina
 Trealose
 Cloreto de cálcio (E509)
 Trometamol
 Polissorbato 80 (E433)

Glutathiona (reduzida)

Solvente

Água estéril para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis não aberto

2 anos.

Durante a validade, o medicamento pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único não superior a 6 meses. A data de fim do período de 6 meses de conservação à temperatura ambiente deve ser registada na embalagem. No final deste período, o medicamento deve ser utilizado ou eliminado. O medicamento não pode voltar a ser colocado no frigorífico.

Após reconstituição

Após reconstituição, do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Contudo, foi demonstrada estabilidade química e física durante 3 horas a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.

ADVATE com dispositivo BAXJECT II. Manter o frasco para injetáveis do medicamento dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

ADVATE no sistema BAXJECT III. Manter o blister selado dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O frasco para injetáveis com pó e o frasco para injetáveis com 5 ml de solvente são constituídos por vidro tipo I e são fechados com tampas de borracha de clorobutilo ou bromobutilo. O medicamento é fornecido numa das seguintes configurações:

- ADVATE com dispositivo BAXJECT II: Cada embalagem contém um frasco para injetáveis com pó, um frasco para injetáveis com 5 ml de solvente e um dispositivo para reconstituição (BAXJECT II).
- ADVATE no sistema BAXJECT III: Cada embalagem contém um sistema BAXJECT III pronto a utilizar num blister selado (o frasco para injetáveis com pó e o frasco para injetáveis com 5 ml de solvente estão pré-montados no sistema para reconstituição).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

ADVATE destina-se à administração por via intravenosa após reconstituição do medicamento.

O medicamento reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração. A solução deve ser transparente, incolor e livre de partículas estranhas. Não use soluções que se apresentem turvas ou com depósito.

- Para a administração, é necessário utilizar uma seringa com luer-lock.
- Usar no espaço de 3 horas após a reconstituição.
- Não refrigerar a preparação após a reconstituição.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Reconstituição com o dispositivo BAXJECT II

- Para a reconstituição, utilizar apenas a água estéril para preparações injetáveis e o dispositivo de reconstituição fornecido na embalagem.
 - Não utilizar se o dispositivo BAXJECT II, o seu sistema de barreira estéril ou a sua embalagem estiverem danificados ou apresentarem sinais de deterioração.
 - Deve ser usada técnica asséptica.
1. Se o medicamento ainda estiver guardado no frigorífico, retirar ambos os frascos para injetáveis de ADVATE, contendo o pó e o solvente, do frigorífico e deixar que atinjam a temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C).
 2. Lavar as mãos muito bem com sabão e água quente.
 3. Retirar as cápsulas de fecho dos frascos do pó e do solvente.
 4. Limpar as tampas com compressas de álcool. Colocar os frascos numa superfície plana limpa.
 5. Abrir a embalagem do dispositivo BAXJECT II, retirando a película de papel sem tocar no interior (Fig. a). Não retirar o dispositivo da embalagem. Não utilizar se o dispositivo BAXJECT II, o seu sistema de barreira estéril ou a sua embalagem estiverem danificados ou apresentarem sinais de deterioração.
 6. Virar a embalagem para baixo e inserir o espigão de plástico transparente através da tampa do solvente. Segurar a embalagem pela sua extremidade e retirar a embalagem do BAXJECT II (Fig. b). Não remover a cápsula azul do dispositivo BAXJECT II.
 7. Para a reconstituição, apenas devem ser utilizados a água estéril para injetáveis e o dispositivo de reconstituição fornecidos. Com o BAXJECT II adaptado ao frasco do solvente, inverter o sistema de forma a que o frasco do solvente fique na parte de cima do dispositivo. Inserir o espigão branco de plástico através da tampa de ADVATE pó. O vácuo provocará a passagem do solvente para o interior do frasco de ADVATE que contém o pó (Fig. c).
 8. Agitar suavemente até que todo o material esteja dissolvido. Assegurar que ADVATE pó está completamente dissolvido, caso contrário nem toda a solução reconstituída passará através do filtro do dispositivo. O produto dissolve-se rapidamente (geralmente em menos de 1 minuto). Após a reconstituição a solução deve ser transparente, incolor e livre de partículas estranhas.

Fig. a

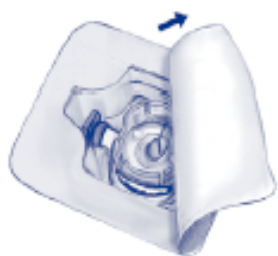


Fig. b



Fig. c



Reconstituição com o sistema BAXJECT III

Não utilizar se a tampa não estiver completamente selada no blister.

1. Se o medicamento ainda estiver guardado no frigorífico, retirar o blister selado (contém os frascos para injetáveis com pó e solvente pré-montados com o sistema para reconstituição) do frigorífico e deixar que atinjam a temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C).
2. Lavar as mãos muito bem com sabão e água quente.
3. Destacar a tampa para abrir a embalagem de ADVATE. Retirar o sistema BAXJECT III do blister.
4. Colocar ADVATE numa superfície plana com o frasco para injetáveis com solvente virado para cima (Fig. 1). O frasco para injetáveis com solvente contém uma faixa azul. Não remover a cápsula azul antes da indicação para tal num passo posterior.
5. Segurando ADVATE no sistema BAXJECT III com uma mão, pressionar firmemente o frasco para injetáveis contendo solvente com a outra mão até comprimir totalmente o sistema e observar o fluxo do solvente para o frasco para injetáveis de ADVATE (Fig. 2). Não inclinar o sistema antes da conclusão da transferência.
6. Confirmar que a transferência do solvente foi concluída. Agitar suavemente até que todo o material esteja dissolvido (Fig. 3). Assegurar que ADVATE pó está completamente dissolvido, caso contrário nem toda a solução reconstituída passará através do filtro do dispositivo. O produto dissolve-se rapidamente (geralmente em menos de 1 minuto). Após a reconstituição a solução deve ser transparente, incolor e livre de partículas estranhas.

Fig. 1

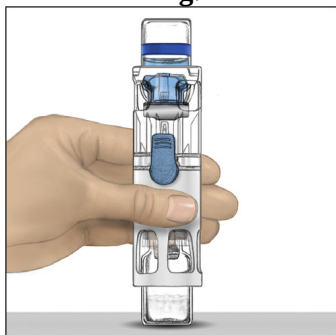


Fig. 2

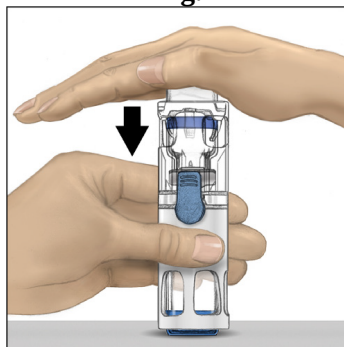
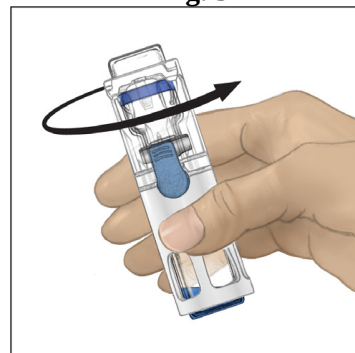


Fig. 3



Administração

Usar técnica asséptica.

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados relativamente à existência de partículas antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. A solução só deverá ser usada quando estiver límpida e incolor.

1. Remover a cápsula azul do BAXJECT II/BAXJECT III. **Não deixar entrar ar na seringa.** Atarraxar a seringa ao BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Inverter o sistema (o frasco para injetáveis com a solução reconstituída deve ficar em cima). Aspirar a solução reconstituída para dentro da seringa puxando o êmbolo lentamente para trás.
3. Desatarraxar a seringa.
4. Adaptar a agulha butterfly à seringa. Injetar por via intravenosa. A solução deve ser administrada devagar, a um débito determinado pelo nível de conforto do doente, sem exceder 10 ml por minuto. A pulsação deve ser medida antes e durante a administração de ADVATE. No caso de ocorrer aumento significativo, a redução do débito de administração ou a interrupção temporária da administração permite, habitualmente, o rápido desaparecimento dos sintomas (ver secções 4.4 e 4.8).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Áustria
medinfoEMEA@takeda.com

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02 Março 2004
Data da última renovação: 20 Dezembro 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 250 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 1000 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 1500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ADVATE 250 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 250 UI fator VIII de coagulação humana (rADN), octocog alfa. ADVATE contém aproximadamente 125 UI de fator VIII de coagulação humana (rADN) octocog alfa após reconstituição com 2 ml de solvente.

ADVATE 500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 500 UI fator VIII de coagulação humana (rADN), octocog alfa. ADVATE contém aproximadamente 250 UI por ml de fator VIII de coagulação humana (rADN) octocog alfa após reconstituição com 2 ml de solvente.

ADVATE 1000 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 1000 UI fator VIII de coagulação humana (rADN), octocog alfa. ADVATE contém aproximadamente 500 UI por ml de fator VIII de coagulação humana (rADN) octocog alfa após reconstituição com 2 ml de solvente.

ADVATE 1500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 1500 UI fator VIII de coagulação humana (rADN), octocog alfa. ADVATE contém aproximadamente 750 UI por ml de fator VIII de coagulação humana (rADN) octocog alfa após reconstituição com 2 ml de solvente.

A potência (Unidades Internacionais) é determinada usando o doseamento cromogénico da Farmacopeia Europeia. A atividade específica de ADVATE é de aproximadamente 4520 - 11 300 UI/mg de proteína.

O octocog alfa (fator VIII de coagulação humana (rADN)) é uma proteína purificada com 2332 aminoácidos. É produzido por tecnologia do ADN recombinante em células do ovário do hamster Chinês (OHC). Preparado sem a adição de qualquer derivado de proteína (exógena) de origem humana ou animal no processo de cultura celular, purificação ou formulação final.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,45 mmol de sódio (10 mg) e 0,5 mg de polissorbato 80 por frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó: pó branco a esbranquiçado friável.

Solvente: solução transparente e incolor.

Após reconstituição, a solução é transparente, incolor, livre de partículas estranhas e tem um pH de 6,7 a 7,3.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia da hemorragia em doentes com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII). ADVATE é indicado para todos os grupos etários.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a vigilância de um médico com experiência no tratamento da hemofilia e com suporte de reanimação imediatamente disponível em caso de anafilaxia.

Monitorização do tratamento

Durante o tratamento, recomenda-se a determinação adequada dos níveis de fator VIII para orientar a dose a administrar e a frequência de repetição de perfusões. A resposta dos doentes individuais ao fator VIII pode variar, o que demonstra semividas e recuperações diferentes. Uma dose baseada no peso corporal pode necessitar de um ajuste em doentes com peso insuficiente ou excesso de peso. No caso específico de grandes intervenções cirúrgicas, é indispensável a monitorização exata da terapêutica de substituição através da análise da coagulação (atividade do fator VIII plasmático).

Posologia

A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator VIII, localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do doente.

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), as quais estão relacionadas com o padrão atual de concentrado da OMS para produtos de fator VIII. A atividade de fator VIII no plasma é expressa quer em percentagem (relativa ao plasma humano normal) quer preferencialmente em Unidades Internacionais (relativas a um padrão internacional para o fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII em um ml de plasma humano normal.

Tratamento “On demand”

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se no conhecimento empírico de que 1 UI de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade de fator VIII plasmático em cerca de 2 UI/dl. A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula:

$$\text{Unidades necessárias (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento desejado de fator VIII (\%)} \times 0,5.$$

A quantidade a administrar e a frequência de administração devem ser sempre orientadas com vista à eficácia clínica em cada caso individual. Em determinadas circunstâncias (por ex. presença de um baixo título de inibidor), podem ser necessárias doses superiores às calculadas através da fórmula.

No caso de ocorrência dos episódios hemorrágicos a seguir listados, a atividade de fator VIII não deverá descer abaixo do nível de atividade plasmática indicada (em % do normal ou UI/dl), no período correspondente. A tabela que se segue (Tabela 1) pode ser usada como orientação para a determinação da dosagem a usar em caso de episódios hemorrágicos e cirurgia:

Tabela 1. Guia para a dose em episódios hemorrágicos e cirurgia

Grau de hemorragia/tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator VIII necessário (% ou UI/dl)	Frequência das doses (horas)/duração da terapêutica (dias)
Hemorragia Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral.	20 – 40	Repetir a injeção a cada 12 a 24 horas (a cada 8 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante no mínimo 1 dia, até que o episódio hemorrágico, tal como indicado pela dor, esteja resolvido ou até que seja atingido o restabelecimento.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma.	30 – 60	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante 3 – 4 dias ou mais, até desaparecimento da dor ou da incapacidade aguda.
Hemorragias possivelmente fatais.	60 - 100	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), até desaparecimento do perigo.
Cirurgia <i>Pequena</i> Incluindo extrações dentárias.	30 – 60	A cada 24 horas (a cada 12 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante no mínimo 1 dia, até que seja atingido o restabelecimento.
<i>Grande</i>	80 – 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas (cada 6 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos) até à cicatrização adequada da ferida, seguida de terapêutica durante, no mínimo, mais 7 dias para manter uma atividade de fator VIII de 30% a 60% (UI/dl).

Profilaxia

Para a profilaxia a longo prazo contra a hemorragia em doentes com hemofilia A grave, as doses habituais são de 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corporal, em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos de dosagem mais curtos ou doses mais elevadas.

População pediátrica

Para o tratamento “on demand” a dosagem em doentes pediátricos (0 a 18 anos de idade) não difere dos doentes adultos. Para a terapêutica profilática em doentes com idade inferior a 6 anos são recomendadas doses de 20 a 50 UI de fator VIII, por kg de peso corporal, 3 a 4 vezes por semana.

Modo de administração

Via intravenosa. No caso de não ser administrado por um profissional de cuidados de saúde, é necessário treino adequado.

O débito de administração deve ser determinado, para assegurar o conforto do doente, até um máximo de 10 ml/min.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Reações alérgicas conhecidas à proteína de ratinho ou hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade do tipo alérgico, incluindo anafilaxia, com o ADVATE. O produto contém vestígios de proteínas de ratinho e do hamster. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a interromper imediatamente o uso do produto e a contactar o médico. Os doentes devem ser informados dos sinais precoces das reações de hipersensibilidade incluindo urticária, urticária generalizada, opressão torácica, pieira, hipotensão e anafilaxia.

Em caso de choque, deverá ser implementado o tratamento médico padrão para o choque.

Devido à diminuição do volume de injeção para ADVATE reconstituído em 2 ml de água esterilizada para preparações injetáveis, no caso de ocorrerem reações de hipersensibilidade, há menos tempo de reação para parar a injeção. Desta forma, deve ter cuidado durante a injeção de ADVATE reconstituído em 2 ml de água esterilizada para preparações injetáveis, principalmente em crianças.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento dos indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o doseamento modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a gravidade da doença e com a exposição ao fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 50 dias de exposição, mas continua ao longo da vida apesar de o risco ser pouco frequente.

A relevância clínica do desenvolvimento de inibidores depende do título do inibidor, representando o título baixo um menor risco de resposta clínica insuficiente, em comparação com inibidores de título elevado.

De uma forma geral, os doentes tratados com medicamentos com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores, através da observação clínica adequada e dos testes laboratoriais apropriados. Se os níveis de atividade de fator VIII plasmático esperados não forem obtidos ou se não for conseguido o controlo da hemorragia com uma dose adequada, deve ser realizado um doseamento para determinar se o inibidor do fator VIII está presente. Nos doentes com níveis elevados de inibidores, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas. A monitorização destes doentes deve ser efetuada por médicos com experiência no tratamento de hemofilia e inibidores do fator VIII.

Aplicação errada de ADVATE

No caso de ADVATE reconstituído com 2 ml de água esterilizada para preparações injetáveis, a aplicação errada (intra-arterial ou paravenosa) pode originar reações ligeiras a curto prazo no local de injeção, tal como contusão e eritema.

Acontecimentos cardiovasculares

Em doentes com fatores de risco cardiovasculares existentes, a terapêutica de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular.

Complicações relacionadas com o cateter

Se um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) for necessário, deve ser considerado o risco de complicações relacionadas com o DAVC, incluindo infeções locais, bacteremia e trombose no local do cateter.

Considerações relacionadas com os excipientes

Sódio

Este medicamento contém 10 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

É fortemente recomendado que cada vez que ADVATE seja administrado a um doente, o nome e número de lote do medicamento seja registado, de forma a manter uma ligação entre o doente e o lote do medicamento.

População pediátrica

Os avisos e precauções listados aplicam-se a adultos e crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram comunicadas interações de medicamentos com fator VIII de coagulação humana (rADN) com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram efetuados estudos de reprodução animal com fator VIII. Com base na ocorrência rara de hemofilia A em mulheres, não estão disponíveis dados relativos à experiência de utilização de fator VIII durante a gravidez e aleitamento. Por esta razão, o fator VIII deve ser usado durante a gravidez e aleitamento apenas se claramente necessário.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ADVATE sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os estudos clínicos com ADVATE incluíram 418 indivíduos com no mínimo uma exposição a ADVATE, tendo sido comunicadas no total 93 reações adversas medicamentosas (RAMs). As RAMs que ocorreram com maior frequência foram desenvolvimento de anticorpos neutralizantes do fator VIII (inibidores), cefaleia e febre.

Foram observadas raramente reações de hipersensibilidade ou alérgicas (que podem incluir angioedema, sensação de ardor ou picadas no local da perfusão, arrepios, rubor, urticária generalizada, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, irrequietude, taquicardia, opressão torácica, formiguelo, vômitos, pieira), que podem em alguns casos progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

Pode observar-se o desenvolvimento de anticorpos contra a proteína do ratinho e/ou hamster com reações de hipersensibilidade relacionadas.

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) pode ocorrer em doentes com hemofilia A tratados com fator VIII, incluindo ADVATE (ver secção 5.1). Se ocorrerem tais inibidores, a condição irá manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

Resumo das reações adversas apresentado em tabela

A Tabela 2 fornece a frequência de reações adversas em ensaios clínicos e relatórios espontâneos, em conformidade com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA (SOC e nível de termo preferencial).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

Tabela 2. Frequência de reações adversas em ensaios clínicos e relatórios espontâneos

Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reação adversa	Frequência^a
Infecções e infestações	Gripe	Pouco frequente
	Laringite	Pouco frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático	Inibição do fator VIII	Pouco frequente (PTPs) ^b Muito frequente (PUPs) ^b
	Linfangite	Pouco frequente
Doenças do sistema imunitário	Reação anafilática*	Desconhecido
	Hipersensibilidade ^{c*}	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Frequente
	Tonturas	Pouco frequente
	Alteração da memória	Pouco frequente
	Síncope	Pouco frequente
	Tremores	Pouco frequente
	Enxaqueca	Pouco frequente
	Disgeusia	Pouco frequente
Afeções oculares	Inflamação do olho	Pouco frequente
Cardiopatias	Palpitações	Pouco frequente
Vasculopatias	Hematoma	Pouco frequente
	Afrontamentos	Pouco frequente
	Palidez	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Pouco frequente
	Dor abdominal superior	Pouco frequente
	Náuseas	Pouco frequente
	Vômitos	Pouco frequente

Tabela 2. Frequência de reações adversas em ensaios clínicos e relatórios espontâneos

Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reação adversa	Frequência^a
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Pouco frequente
	Erupção cutânea	Pouco frequente
	Hiperhidrose	Pouco frequente
	Urticária	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Frequente
	Edema periférico	Pouco frequente
	Dor torácica	Pouco frequente
	Mal-estar torácico	Pouco frequente
	Arrepios	Pouco frequente
	Sensação anormal	Pouco frequente
	Hematoma no local da punção na veia	Pouco frequente
	Fadiga*	Desconhecido
	Reação no local de injeção*	Desconhecido
	Mal-estar geral*	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	Número de monócitos aumentado	Pouco frequente
	Diminuição do fator VIII de coagulação ^d	Pouco frequente
	Diminuição do hematócrito	Pouco frequente
	Teste laboratorial anômalo	Pouco frequente
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Complicações pós-intervenção	Pouco frequente
	Hemorragia pós-intervenção	Pouco frequente
	Reação no local da intervenção	Pouco frequente

- a) Calculada com base no número total de doentes que receberam ADVATE (418) em ensaios clínicos, exceto para reações adversas identificadas na vigilância pós-comercialização assinaladas com *.
- b) A frequência é baseada em estudos com todos os medicamentos com FVIII que incluíram doentes com hemofilia A grave. PTPs = doentes tratados previamente, PUPs = doentes não tratados previamente.
- c) RAMs explicadas na secção abaixo.
- d) A diminuição não esperada nos níveis de fator VIII de coagulação ocorreu num doente durante a perfusão contínua de ADVATE após cirurgia (dias 10 - 14 do pós-operatório). A hemóstase foi sempre mantida durante este período, e os níveis de fator VIII plasmático e as taxas de depuração voltaram aos níveis apropriados cerca do dia 15 do pós-operatório. Os doseamentos de inibidores do fator VIII realizados após o fim da perfusão contínua e no fim do estudo revelaram resultados negativos.

Descrição de reações adversas selecionadas

RAMs específicas aos resíduos do processo de fabrico

Dos 229 doentes tratados que foram avaliados quanto a anticorpos para as proteínas celulares do ovário do hamster Chinês (OHC), 3 revelaram tendência de subida estatisticamente significativa nos títulos, 4 revelaram picos constantes ou pontos transitórios e um doente apresentou ambos mas nenhum sintoma clínico. Dos 229 doentes tratados que foram avaliados quanto a anticorpos à IgG murina, 10 mostraram uma tendência de subida estatisticamente significativa, 2 revelaram um pico constante ou ponto transitório e um doente apresentou ambos. Quatro destes doentes notificaram acontecimentos isolados de urticária, prurido, erupções cutâneas e aumento ligeiro da contagem de eosinófilos em exposições repetidas ao produto em estudo.

Hipersensibilidade

As reações do tipo alérgico incluem anafilaxia e têm sido manifestadas como tonturas, parestesia, erupção cutânea, afrontamento, tumefação facial, urticária e prurido.

População pediátrica

Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam semelhantes às dos adultos.

Para além do desenvolvimento de inibidores em doentes pediátricos previamente não tratados (PUPs) e de complicações relacionadas com o cateter, os estudos clínicos não revelaram diferenças específicas da idade nas RAMs.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem com o fator VIII recombinante de coagulação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, fator VIII de coagulação sanguínea. Código ATC: B02BD02.

Mecanismo de ação

ADVATE contém fator VIII (octocog alfa) recombinante de coagulação sanguínea, uma glicoproteína que é biologicamente equivalente à glicoproteína fator VIII encontrada no plasma humano. Octocog alfa é uma glicoproteína constituída por 2332 aminoácidos com uma massa molecular aproximada de 280 kD.

O complexo fator VIII/fator de von Willebrand consiste em duas moléculas (fator VIII e fator de von Willebrand) com diferentes funções fisiológicas. Quando administrado em perfusão a um doente hemofílico, o fator VIII liga-se ao fator de von Willebrand endógeno na circulação do doente. O fator VIII ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte depois o fibrinogénio em fibrina e pode formar-se um coágulo. A hemofilia A é uma doença hereditária da coagulação sanguínea, ligada ao sexo, devido à diminuição dos níveis de atividade do fator VIII:C e resulta em hemorragias profusas nas articulações, músculos ou órgãos internos quer espontaneamente quer em resultado de um trauma accidental ou cirúrgico. Os níveis plasmáticos do fator VIII são aumentados através da terapêutica de substituição, permitindo assim uma correção temporária da deficiência de fator e a correção de tendências hemorrágicas.

De notar que a taxa anualizada de hemorragia (ABR) não é comparável entre diferentes concentrados de fator nem entre estudos clínicos diferentes.

Eficácia e segurança clínicas

Foram recolhidos dados sobre a Indução de Tolerância Imunitária (ITI) em doentes com inibidores. Num subestudo do estudo realizado com doentes previamente não tratados (PUPs) 060103, foram documentados tratamentos de ITI em 11 PUPs. Foi efetuada uma análise retrospectiva aos dossiers dos doentes em 30 doentes pediátricos sobre a ITI (no estudo 060703). Um registo prospetivo não

interventivo (PASS-INT-004) documentou ITI em 44 doentes pediátricos e adultos, dos quais 36 concluíram a terapêutica com ITI. Os dados revelam que pode ser alcançada tolerância imunitária.

No estudo 060201 compararam-se dois esquemas de tratamento de profilaxia a longo prazo em 53 pessoas previamente tratadas (PTPs): um regime posológico baseado na farmacocinética e individualizado (entre 20 e 80 UI de fator VIII por kg de peso corporal em intervalos de 72 ± 6 horas, $n=23$) com um regime posológico profilático padrão (20 a 40 UI/kg a cada 48 ± 6 horas, $n=30$). O regime posológico baseado na farmacocinética (de acordo com uma fórmula específica) tinha como objetivo manter os níveis mínimos do fator VIII $\geq 1\%$ no intervalo de 72 horas entre as doses. Os dados deste estudo demonstram que os dois regimes posológicos profiláticos são comparáveis em termos de redução da taxa de hemorragia.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ADVATE em todos os subgrupos da população pediátrica na hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII) em “Indução da Tolerância Imunitária (ITI) em doentes com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII) que desenvolveram inibidores ao fator VIII” e “tratamento e profilaxia das hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita do fator VIII)” (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Todos os estudos farmacocinéticos com ADVATE foram efetuados em doentes previamente tratados com hemofilia A grave a moderadamente grave (linha de base do fator VIII $\leq 2\%$). A análise das amostras de plasma foi realizada num laboratório central usando o doseamento de formação de coágulo de uma etapa.

No total, 195 doentes com hemofilia A grave (linha de base do fator VIII $< 1\%$) forneceram parâmetros farmacocinéticos que foram incluídos no conjunto de análises farmacocinéticas por protocolo. As categorias destas análises relativas a bebés (1 mês a < 2 anos de idade), crianças (2 a < 5 anos de idade), crianças mais velhas (5 a < 12 anos de idade), adolescentes (12 a < 18 anos de idade) e adultos (idade igual ou superior a 18 anos) foram utilizadas para resumir os parâmetros farmacocinéticos, em que a idade foi definida como a idade na altura da perfusão.

Tabela 3. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos de ADVATE por cada grupo etário com hemofilia A grave (linha de base do fator VIII $< 1\%$)

Parâmetro (média $\pm$ desvio-padrão)	Bebés (n=5)	Crianças (n=30)	Crianças mais velhas (n=18)	Adolescentes (n=33)	Adultos (n=109)
AUC total (UI*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
Recuperação incremental ajustada na C_{max} (UI/dl por UI/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
Semivida (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
Concentração plasmática máxima pós-perfusão (UI/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
Tempo médio de permanência (h)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1
Volume de distribuição no estado estacionário (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
Depuração (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) Calculada como ($C_{\max}$ - linha de base do fator VIII) dividida pela dose em UI/kg, em que $C_{\max}$ é a medida máxima do fator VIII pós-perfusão.

População pediátrica

A segurança e a eficácia hemostática de ADVATE na população pediátrica são semelhantes às verificadas nos doentes adultos. A recuperação ajustada e semivida terminal ($t_{1/2}$) foi cerca de 20% mais baixa nas crianças jovens (menos de 6 anos de idade) do que nos adultos podendo ser devido, em parte, ao conhecido superior volume plasmático por quilograma de peso corporal em doentes mais jovens.

Atualmente, não estão disponíveis dados farmacocinéticos com ADVATE em doentes previamente não tratados.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicologia aguda, toxicidade de dose repetida, toxicidade local e genotoxicidade.

Um estudo sobre a tolerância local em coelhos mostrou que ADVATE reconstituído com 2 ml de água esterilizada para preparações injetáveis é bem tolerado após administração intravenosa. Uma ligeira vermelhidão transitória no local da administração foi observada após a aplicação intra-arterial e após a administração paravenosa. Contudo, não foram observadas alterações histopatológicas adversas correlativas, indicando a natureza transitória deste acontecimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Manitol (E421)
Cloreto de sódio
Histidina
Trealose
Cloreto de cálcio (E509)
Trometamol
Polissorbato 80 (E433)
Glutathione (reduzida)

Solvente

Água estéril para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis não aberto

2 anos.

Durante a validade, o medicamento pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único não superior a 6 meses. A data de fim do período de 6 meses de conservação à temperatura ambiente deve ser registada na embalagem. No final deste período, o medicamento deve ser utilizado ou eliminado. O medicamento não pode voltar a ser colocado no frigorífico.

Após reconstituição

Após reconstituição, do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Contudo, foi demonstrada estabilidade química e física durante 3 horas a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

ADVATE com dispositivo BAXJECT II. Manter o frasco para injetáveis do medicamento dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

ADVATE no sistema BAXJECT III. Manter o blister selado dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O frasco para injetáveis com pó e o frasco para injetáveis com 2 ml de solvente são constituídos por vidro tipo I e são fechados com tampas de borracha de clorobutilo ou bromobutilo. O medicamento é fornecido numa das seguintes configurações:

- ADVATE com dispositivo BAXJECT II: Cada embalagem contém um frasco para injetáveis com pó, um frasco para injetáveis com 2 ml de solvente e um dispositivo para reconstituição (BAXJECT II).
- ADVATE no sistema BAXJECT III: Cada embalagem contém um sistema BAXJECT III pronto a utilizar num blister selado (o frasco para injetáveis com pó e o frasco para injetáveis com 2 ml de solvente estão pré-montados no sistema para reconstituição).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

ADVATE destina-se à administração por via intravenosa após reconstituição do medicamento.

O medicamento reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração. A solução deve ser transparente, incolor e livre de partículas estranhas. Não use soluções que se apresentem turvas ou com depósito.

- Para a administração, é necessário utilizar uma seringa com luer-lock.
- Usar no espaço de 3 horas após a reconstituição.
- Não refrigerar a preparação após a reconstituição.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Reconstituição com o dispositivo BAXJECT II

- Para a reconstituição, utilizar apenas a água estéril para preparações injetáveis e o dispositivo de reconstituição fornecido na embalagem.
- Não utilizar se o dispositivo BAXJECT II, o seu sistema de barreira estéril ou a sua embalagem estiverem danificados ou apresentarem sinais de deterioração.
- Deve ser usada técnica asséptica.

1. Se o medicamento ainda estiver guardado no frigorífico, retirar ambos os frascos para injetáveis de ADVATE, contendo o pó e o solvente, do frigorífico e deixar que atinjam a temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C).
2. Lavar as mãos muito bem com sabão e água quente.
3. Retirar as cápsulas de fecho dos frascos do pó e do solvente.
4. Limpar as tampas com compressas de álcool. Colocar os frascos numa superfície plana limpa.
5. Abrir a embalagem do dispositivo BAXJECT II, retirando a película de papel sem tocar no interior (Fig. a). Não retirar o dispositivo da embalagem. Não utilizar se o dispositivo BAXJECT II, o seu sistema de barreira estéril ou a sua embalagem estiverem danificados ou apresentarem sinais de deterioração.
6. Virar a embalagem para baixo e inserir o espigão de plástico transparente através da tampa do solvente. Segurar a embalagem pela sua extremidade e retirar a embalagem do BAXJECT II (Fig. b). Não remover a cápsula azul do dispositivo BAXJECT II.
7. Para a reconstituição, apenas devem ser utilizados a água estéril para injetáveis e o dispositivo de reconstituição fornecidos. Com o BAXJECT II adaptado ao frasco do solvente, inverter o sistema de forma a que o frasco do solvente fique na parte de cima do dispositivo. Inserir o espigão branco de plástico através da tampa de ADVATE pó. O vácuo provocará a passagem do solvente para o interior do frasco de ADVATE que contém o pó (Fig. c).
8. Agitar suavemente até que todo o material esteja dissolvido. Assegurar que ADVATE pó está completamente dissolvido, caso contrário nem toda a solução reconstituída passará através do filtro do dispositivo. O produto dissolve-se rapidamente (geralmente em menos de 1 minuto). Após a reconstituição a solução deve ser transparente, incolor e livre de partículas estranhas.

Fig. a

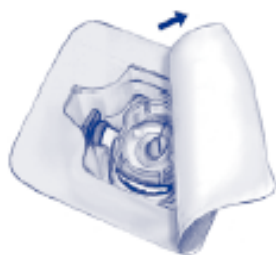


Fig. b

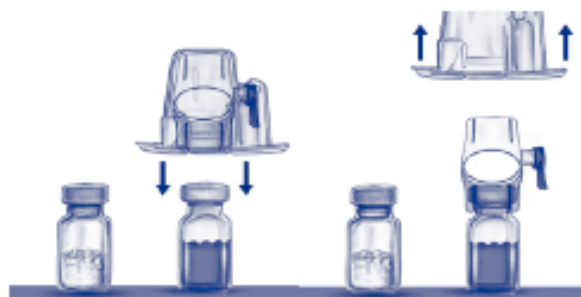


Fig. c



Reconstituição com o sistema BAXJECT III

- Não utilizar se a tampa não estiver completamente selada no blister.
1. Se o medicamento ainda estiver guardado no frigorífico, retirar o blister selado (contém os frascos para injetáveis com pó e solvente pré-montados com o sistema para reconstituição) do frigorífico e deixar que atinjam a temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C).
 2. Lavar as mãos muito bem com sabão e água quente.
 3. Destacar a tampa para abrir a embalagem de ADVATE. Retirar o sistema BAXJECT III do blister.
 4. Colocar ADVATE numa superfície plana com o frasco para injetáveis com solvente virado para cima (Fig. 1). O frasco para injetáveis com solvente contém uma faixa azul. Não remover a cápsula azul antes da indicação para tal num passo posterior.
 5. Segurando ADVATE no sistema BAXJECT III com uma mão, pressionar firmemente o frasco para injetáveis contendo solvente com a outra mão até comprimir totalmente o sistema e observar o fluxo do solvente para o frasco para injetáveis de ADVATE (Fig. 2). Não inclinar o sistema antes da conclusão da transferência.
 6. Confirmar que a transferência do solvente foi concluída. Agitar suavemente até que todo o material esteja dissolvido (Fig. 3). Assegurar que ADVATE pó está completamente dissolvido, caso contrário nem toda a solução reconstituída passará através do filtro do dispositivo. O

produto dissolve-se rapidamente (geralmente em menos de 1 minuto). Após a reconstituição a solução deve ser transparente, incolor e livre de partículas estranhas.

Fig. 1

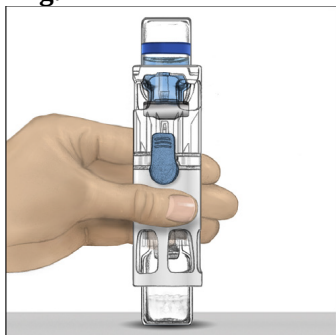


Fig. 2

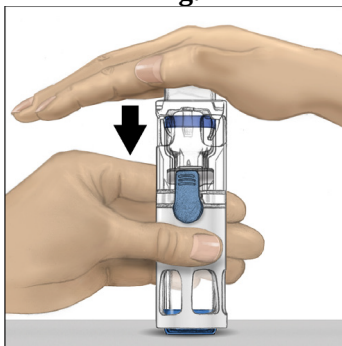
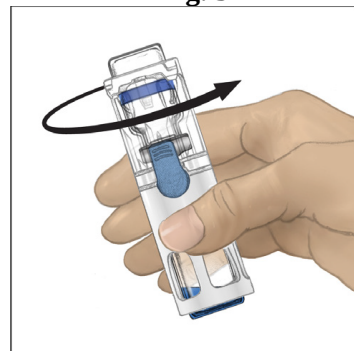


Fig. 3



Administração

Usar técnica asséptica.

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados relativamente à existência de partículas antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. A solução só deverá ser usada quando estiver límpida e incolor.

1. Remover a cápsula azul do BAXJECT II/BAXJECT III. **Não deixar entrar ar na seringa.** Atarraxar a seringa ao BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Inverter o sistema (o frasco para injetáveis com a solução reconstituída deve ficar em cima). Aspirar a solução reconstituída para dentro da seringa puxando o êmbolo lentamente para trás.
3. Desatarraxar a seringa.
4. Adaptar a agulha butterfly à seringa. Injetar por via intravenosa. A solução deve ser administrada devagar, a um débito determinado pelo nível de conforto do doente, sem exceder 10 ml por minuto. A pulsação deve ser medida antes e durante a administração de ADVATE. No caso de ocorrer aumento significativo, a redução do débito de administração ou a interrupção temporária da administração permite, habitualmente, o rápido desaparecimento dos sintomas (ver secções 4.4 e 4.8).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Áustria
medinfoEMEA@takeda.com

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02 Março 2004

Data da última renovação: 20 Dezembro 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 250 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 250 UI de octocog alfa, aprox. 50 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 250 UI de octocog alfa, 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água estéril para preparações injetáveis, 1 dispositivo BAXJECT II.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.
Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 250

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 250 UI/5 ml pó para solução injetável

octocog alfa
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uma utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 UI de octocog alfa

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 250 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 250 UI de octocog alfa, aprox. 50 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 250 UI de octocog alfa e 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água estéril para preparações injetáveis pré-montados no sistema BAXJECT III.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.
Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/011

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 250

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 250 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via intravenosa, após reconstituição.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.

Frascos para injetáveis contendo pó e 5 ml de solvente pré-montados no sistema BAXJECT III.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 250

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

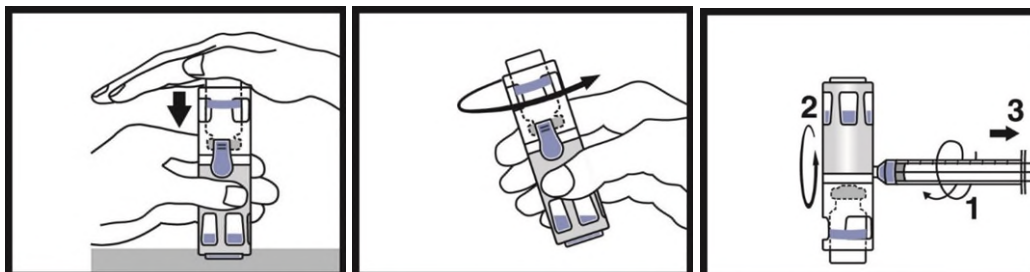
3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 250

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (SISTEMA
BAXJECT III)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 500 UI de octocog alfa, aprox. 100 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 500 UI de octocog alfa, 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água estéril para preparações injetáveis, 1 dispositivo BAXJECT II.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.
Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 500 UI/5 ml pó para solução injetável

octocog alfa
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uma utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 UI de octocog alfa

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 500 UI de octocog alfa, aprox. 100 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 500 UI de octocog alfa e 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água estéril para preparações injetáveis pré-montados no sistema BAXJECT III.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.
Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/012

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via intravenosa, após reconstituição.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.

Frascos para injetáveis contendo pó e 5 ml de solvente pré-montados no sistema BAXJECT III.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 500

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

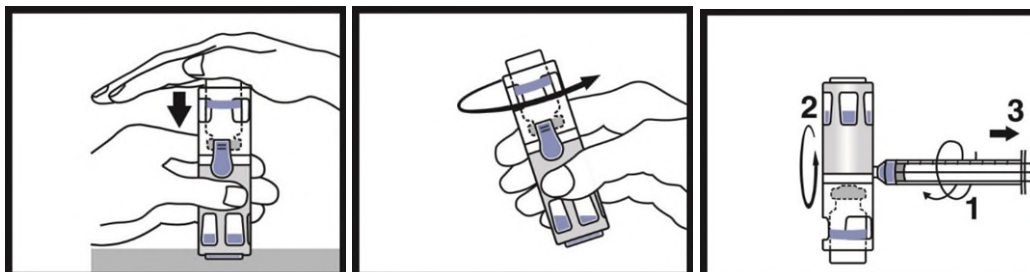
3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 500

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (SISTEMA
BAXJECT III)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 1000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 1000 UI de octocog alfa, aprox. 200 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.

Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 1000 UI de octocog alfa, 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água estéril para preparações injetáveis, 1 dispositivo BAXJECT II.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.

Apenas para uma utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 1000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 1000 UI/5 ml pó para solução injetável.
octocog alfa
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uma utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1000 UI de octocog alfa

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 1000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 1000 UI de octocog alfa, aprox. 200 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 1000 UI de octocog alfa e 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água estéril para preparações injetáveis pré-montados no sistema BAXJECT III.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.
Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/013

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 1000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 1000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via intravenosa, após reconstituição.
Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.
Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.
Fracos para injetáveis contendo pó e 5 ml de solvente pré-montados no sistema BAXJECT III.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 1000

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

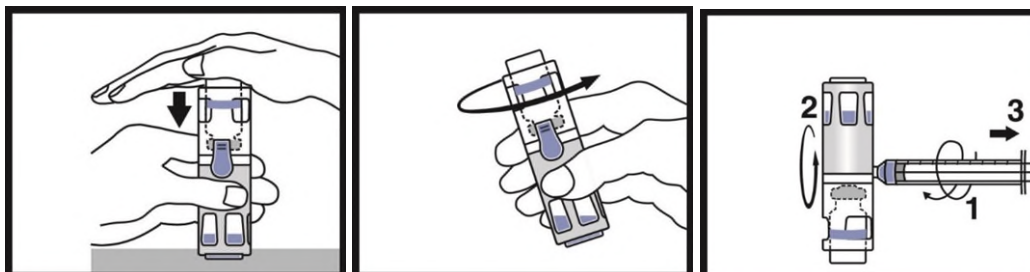
3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 1000

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (SISTEMA
BAXJECT III)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 1500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 1500 UI de octocog alfa, aprox. 300 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.

Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 1500 UI de octocog alfa, 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água estéril para preparações injetáveis, 1 dispositivo BAXJECT II.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.

Apenas para uma utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 1500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 1500 UI/5 ml pó para solução injetável

octocog alfa
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uma utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1500 UI de octocog alfa

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 1500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 1500 UI de octocog alfa, aprox. 300 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 1500 UI de octocog alfa e 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água estéril para preparações injetáveis pré-montados no sistema BAXJECT III.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.
Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/014

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 1500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 1500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via intravenosa, após reconstituição.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.

Frascos para injetáveis contendo pó e 5 ml de solvente pré-montados no sistema BAXJECT III.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 1500

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

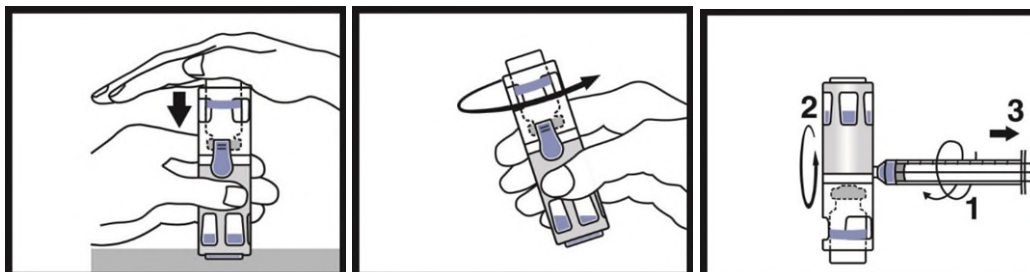
3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 1500

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (SISTEMA
BAXJECT III)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 2000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 2000 UI de octocog alfa, aprox. 400 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 2000 UI de octocog alfa, 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água estéril para preparações injetáveis, 1 dispositivo BAXJECT II.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.
Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 2000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 2000 UI/5 ml pó para solução injetável

octocog alfa
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uma utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2000 UI de octocog alfa

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 2000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 2000 UI de octocog alfa, aprox. 400 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.

Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 2000 UI de octocog alfa e 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água estéril para preparações injetáveis pré-montados no sistema BAXJECT III.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.

Apenas para uma utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/015

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 2000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 2000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via intravenosa, após reconstituição.
Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.
Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.
Fracos para injetáveis contendo pó e 5 ml de solvente pré-montados no sistema BAXJECT III.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 2000

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

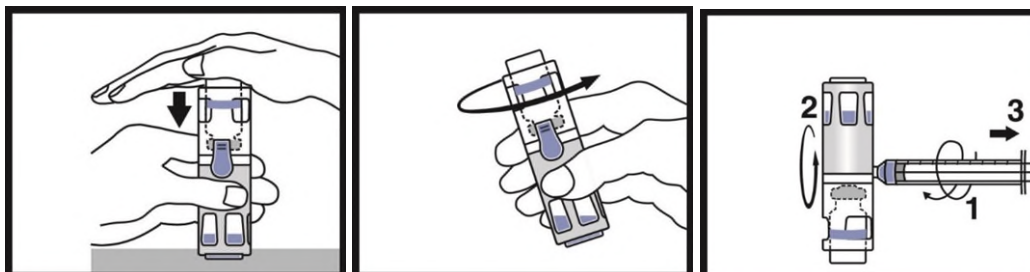
3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 2000

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (SISTEMA
BAXJECT III)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 3000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 3000 UI de octocog alfa, aprox. 600 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.

Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 3000 UI de octocog alfa, 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água estéril para preparações injetáveis, 1 dispositivo BAXJECT II.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.

Apenas para uma utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 3000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 3000 UI/5 ml pó para solução injetável.

octocog alfa
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uma utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3000 UI de octocog alfa

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 3000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 3000 UI de octocog alfa, aprox. 600 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.

Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 3000 UI de octocog alfa e 1 frasco para injetáveis com 5 ml de água estéril para preparações injetáveis pré-montados no sistema BAXJECT III.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.

Apenas para uma utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/016

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 3000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 3000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via intravenosa, após reconstituição.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.

Frascos para injetáveis contendo pó e 5 ml de solvente pré-montados no sistema BAXJECT III.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 3000

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

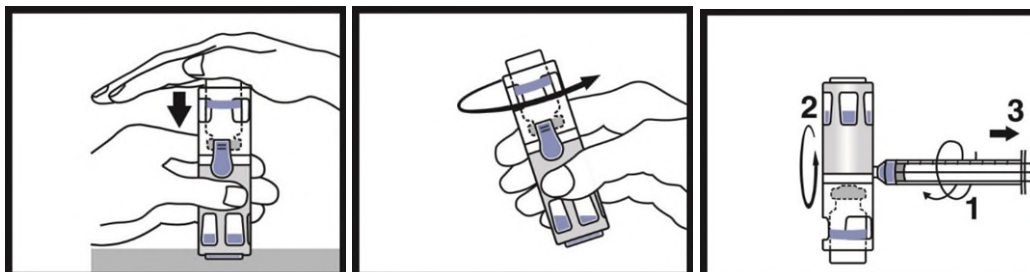
3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 3000

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (SISTEMA
BAXJECT III)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 250 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 250 UI de octocog alfa, aprox. 125 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 250 UI de octocog alfa, 1 frasco para injetáveis com 2 ml de água estéril para preparações injetáveis, 1 dispositivo BAXJECT II.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.
Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 250

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 250 UI/2 ml pó para solução injetável

octocog alfa
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uma utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 UI de octocog alfa

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 250 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 250 UI de octocog alfa, aprox. 125 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 250 UI de octocog alfa e 1 frasco para injetáveis com 2 ml de água estéril para preparações injetáveis pré-montados no sistema BAXJECT III.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.
Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/017

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 250

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 250 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via intravenosa, após reconstituição.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.

Frascos para injetáveis contendo pó e 2 ml de solvente pré-montados no sistema BAXJECT III.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 250

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

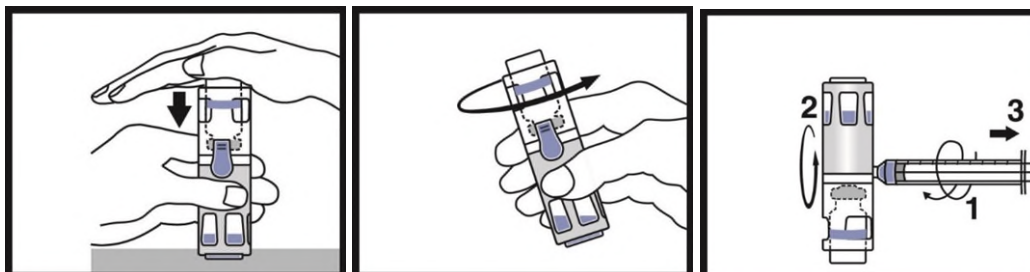
3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 250

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (SISTEMA
BAXJECT III)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 500 UI de octocog alfa, aprox. 250 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 500 UI de octocog alfa, 1 frasco para injetáveis com 2 ml de água estéril para preparações injetáveis, 1 dispositivo BAXJECT II.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.
Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 500 UI/2 ml pó para solução injetável
octocog alfa
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uma utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 UI de octocog alfa

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 500 UI de octocog alfa, aprox. 250 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 500 UI de octocog alfa e 1 frasco para injetáveis com 2 ml de água estéril para preparações injetáveis pré-montados no sistema BAXJECT III.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.
Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/018

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via intravenosa, após reconstituição.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.

Frascos para injetáveis contendo pó e 2 ml de solvente pré-montados no sistema BAXJECT III.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 500

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

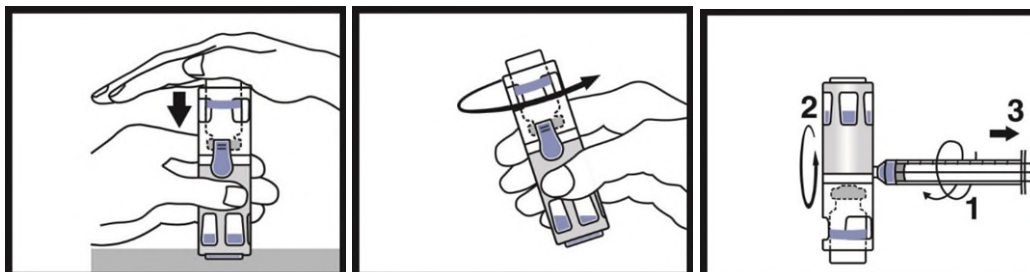
3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 500

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (SISTEMA
BAXJECT III)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 1000 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 1000 UI de octocog alfa, aprox. 500 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.

Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 1000 UI de octocog alfa, 1 frasco para injetáveis com 2 ml de água estéril para preparações injetáveis, 1 dispositivo BAXJECT II.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.

Apenas para uma utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 1000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 1000 UI/2 ml pó para solução injetável

octocog alfa
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uma utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1000 UI de octocog alfa

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 1000 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 1000 UI de octocog alfa, aprox. 500 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 1000 UI de octocog alfa e 1 frasco para injetáveis com 2 ml de água estéril para preparações injetáveis pré-montados no sistema BAXJECT III.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.
Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/019

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 1000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 1000 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via intravenosa, após reconstituição.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.

Frascos para injetáveis contendo pó e 2 ml de solvente pré-montados no sistema BAXJECT III.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 1000

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

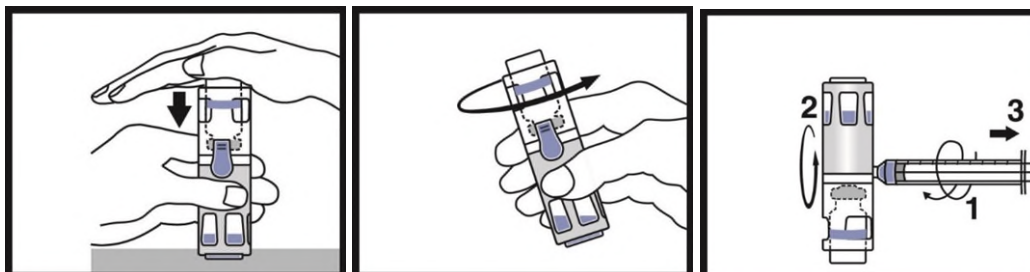
3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 1000

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (SISTEMA
BAXJECT III)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 1500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

1 frasco para injetáveis: 1500 UI de octocog alfa, aprox. 750 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.

Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 1500 UI de octocog alfa, 1 frasco para injetáveis com 2 ml de água estéril para preparações injetáveis, 1 dispositivo BAXJECT II.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.

Apenas para uma utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 1500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 1500 UI/2 ml pó para solução injetável

octocog alfa
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uma utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1500 UI de octocog alfa

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (DISPOSITIVO
BAXJECT II)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADVATE 1500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis: 1500 UI de octocog alfa, aprox. 750 UI/ml após reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433), glutatona (reduzida). Solvente: água estéril para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis com 1500 UI de octocog alfa e 1 frasco para injetáveis com 2 ml de água estéril para preparações injetáveis pré-montados no sistema BAXJECT III.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa, após reconstituição.
Apenas para uma utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 6 meses.

Fim dos 6 meses de conservação à temperatura ambiente:
Não usar após a data de validade.

Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/271/020

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADVATE 1500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO BLISTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 1500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
octocog alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via intravenosa, após reconstituição.
Usar imediatamente ou no espaço de 3 horas após a reconstituição.
Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.
Fracos para injetáveis contendo pó e 2 ml de solvente pré-montados no sistema BAXJECT III.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO CONJUNTO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADVATE 1500

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG

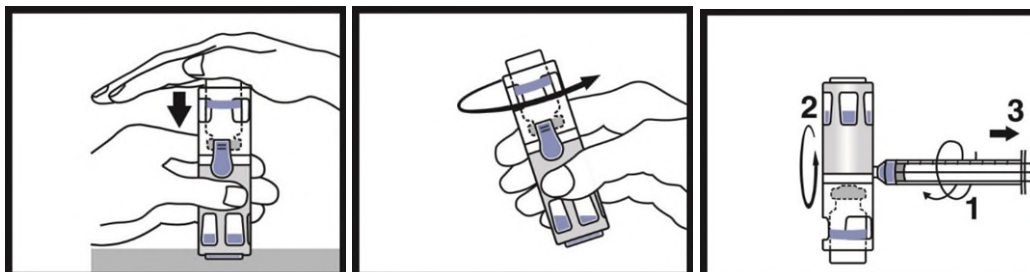
3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O PÓ (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

ADVATE 1500

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO O SOLVENTE (SISTEMA
BAXJECT III)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Água estéril para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ADVATE 250 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 1000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 1500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 2000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 3000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ADVATE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ADVATE
3. Como utilizar ADVATE
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ADVATE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Advate e para que é utilizado

ADVATE contém a substância ativa octocog alfa, fator VIII de coagulação humana produzido por tecnologia do ADN recombinante. O fator VIII é necessário para o sangue formar coágulos e parar hemorragias. Em doentes com hemofilia A (falta congénita de fator VIII) está em falta ou não funciona adequadamente.

ADVATE é usado para tratar e prevenir hemorragias em doentes de todos os grupos etários com hemofilia A (doença do sangue hereditária provocada pela falta de fator VIII).

ADVATE é preparado sem a adição de qualquer proteína de origem humana ou animal em todo o processo de fabrico.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ADVATE

Não utilize ADVATE

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao octocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia às proteínas do ratinho ou hamster

Se não tem certeza, contacte o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar ADVATE. Deve informar o seu médico se anteriormente foi tratado com fator VIII, especialmente se desenvolveu inibidores, uma vez que pode haver um risco maior de que isso aconteça novamente. Os inibidores são anticorpos bloqueantes do fator VIII que reduzem a eficácia de ADVATE para prevenir ou controlar a hemorragia. O desenvolvimento de inibidores é uma complicação conhecida no tratamento da hemofilia A. Se a sua hemorragia não ficar controlada com ADVATE, informe o seu médico imediatamente.

Existe o risco raro de poder ter uma reação anafilática (reação alérgica súbita e grave) ao ADVATE. Deve ter atenção aos sinais iniciais das reações alérgicas, tais como erupção cutânea, urticária, pústulas, comichão generalizada, inchaço da língua e dos lábios, dificuldade em respirar, pieira, aperto no peito, sensação de mal-estar geral e tonturas. Estes sintomas podem constituir um sinal inicial de choque anafilático, manifestações que podem adicionalmente incluir tonturas intensas, perda de consciência e intensa dificuldade respiratória.

Se sentir algum destes sintomas, pare imediatamente a injeção e contacte o seu médico. Sintomas graves, incluindo dificuldade em respirar e sensação de (quase) desmaio, exigem tratamento de emergência imediato.

Se tiver um cateter (dispositivo de acesso venoso central) através do qual este medicamento pode ser administrado na circulação sanguínea, pode estar em risco de desenvolver infeções ou coágulos sanguíneos relacionados com o cateter.

Se sofrer de doença cardíaca, informe o seu médico, pois existe um risco mais elevado de complicações por coágulos sanguíneos.

Doentes que desenvolvem inibidores do fator VIII

A formação de inibidores (anticorpos) é uma complicação conhecida que pode ocorrer durante o tratamento com todos os medicamentos com o fator VIII. Estes inibidores, sobretudo em concentrações elevadas, impedem o funcionamento correto do tratamento e você ou a sua criança serão monitorizados cuidadosamente para verificar ao desenvolvimento destes inibidores. Se a sua hemorragia ou o da sua criança não estiver a ser controlada com ADVATE, informe o seu médico imediatamente.

Crianças e adolescentes

As advertências e precauções indicadas aplicam-se a adultos e crianças (de 0 a 18 anos de idade).

Outros medicamentos e ADVATE

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de ADVATE sobre a capacidade para conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

ADVATE contém sódio

Este medicamento contém 10 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

ADVATE contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,5 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis que é equivalente a 0,1 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem ou o seu filho tem alguma alergia.

3. Como utilizar ADVATE

O tratamento com ADVATE será iniciado por um médico experiente no tratamento de doentes com hemofilia A.

O médico irá calcular a sua dose de ADVATE (em unidades internacionais ou UI), dependendo do seu estado clínico e peso corporal e se é usado para prevenção ou tratamento de hemorragia. A frequência da administração irá depender de como ADVATE atuar no seu caso. Normalmente, a terapia de substituição com ADVATE é um tratamento para toda a vida.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Prevenção da hemorragia

A dose habitual de octocog alfa é de 20 a 40 UI por kg de peso corporal, administrada a cada 2 a 3 dias. Contudo, em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessárias injeções mais frequentes ou doses mais elevadas.

Tratamento da hemorragia

A dose de octocog alfa é calculada dependendo do seu peso corporal e níveis de fator VIII a serem atingidos. Os níveis alvo de fator VIII dependem da gravidade e localização da hemorragia.

$$\text{Dose (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento desejado de fator VIII (\% do normal)} \times 0,5$$

Se tiver a impressão de que o efeito de ADVATE não é suficiente, fale com o seu médico. O seu médico irá realizar análises laboratoriais apropriadas para garantir que tem os níveis de fator VIII adequados. Isto é particularmente importante se for fazer uma grande cirurgia.

Utilização em crianças e adolescentes

Para o tratamento da hemorragia a dosagem para crianças não difere da dosagem para doentes adultos. Para a prevenção da hemorragia em crianças com idade inferior a 6 anos são recomendadas doses de 20 a 50 UI por kg de peso corporal, 3 a 4 vezes por semana. A administração de ADVATE em crianças (por via intravenosa) é semelhante à administração em adultos. Pode ser necessário utilizar um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) de modo a permitir a frequente perfusão dos produtos de fator VIII.

Como é administrado ADVATE

Normalmente, ADVATE é injetado numa veia (intravenosamente), pelo seu médico ou enfermeiro. O próprio doente ou outra pessoa também podem administrar ADVATE como uma injeção mas apenas após receber o treino adequado. No fim deste folheto informativo são dadas instruções detalhadas para auto-administração.

Se utilizar mais ADVATE do que deveria

Utilize sempre ADVATE exatamente como recomendado pelo médico. Deve confirmar com o médico as suas dúvidas. Se administrar mais ADVATE que o recomendado, informe o seu médico o mais cedo possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar ADVATE

Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Proceda com a próxima injeção como planeado e continue como recomendado pelo seu médico.

Se parar de utilizar ADVATE

Não pare de utilizar ADVATE sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ocorrerem **reações alérgicas súbitas e graves** (anafiláticas), a injeção **deve ser interrompida imediatamente**. Deve **contactar o seu médico imediatamente** se sentir algum dos seguintes sinais precoces de reações alérgicas:

- erupção cutânea, urticária, pústulas, comichão generalizada,
- inchaço da língua e dos lábios,
- dificuldade em respirar, pieira, aperto no peito,
- sensação de mal-estar geral,
- tonturas e perda de consciência

Sintomas graves, incluindo dificuldade respiratória e sensação de (quase) desmaio exigem tratamento de emergência imediato.

Para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII, pode ocorrer a formação de anticorpos inibidores (ver secção 2) muito frequentemente (mais de 1 em 10 pessoas); no entanto, para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento), o risco é pouco frequente (menos de 1 em 100 pessoas). Se isto acontecer, os medicamentos que você ou a sua criança estão a tomar podem deixar de funcionar adequadamente e você ou a sua criança podem apresentar hemorragias persistentes. Se isto acontecer, contacte o seu médico imediatamente.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
inibidores do fator VIII (para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII).

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
dor de cabeça e febre.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

inibidores do fator VIII (para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento)), tonturas, gripe, desmaio, batimentos cardíacos anormais, altos vermelhos pruriginosos na pele, mal-estar torácico, contusão no local da injeção, comichão, aumento da transpiração, sabor invulgar na boca, afrontamentos, dores de cabeça fortes, perda de memória, arrepios, diarreia, náuseas, vômitos, falta de ar, garganta dorida, contusão, tremor, nível do fator VIII da coagulação diminuído, complicações ou contusões após o procedimento médico, sensação anormal, infecção dos vasos linfáticos, pele esbranquiçada, inflamação ocular, erupções cutâneas, inchaço das pernas e pés, diminuição da percentagem de glóbulos vermelhos, aumento de um tipo de glóbulos brancos (monócitos) e dor abdominal superior ou dor no peito.

Relacionados com cirurgia

infecção relacionada com o cateter, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, inchaço dos membros e articulações, hemorragia prolongada após remoção do dreno, diminuição do nível de fator VIII e hematoma pós-operatório.

Relacionados com os dispositivos de acesso venoso central (DAVC)

infecção relacionada com o cateter, infecção sistémica e coágulo sanguíneo local no sítio do cateter.

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

reações possivelmente fatais (anafilaxia) e outras reações alérgicas (hipersensibilidade), perturbações gerais (fadiga, falta de energia).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças

Para além do desenvolvimento de inibidores em doentes pediátricos previamente não tratados (PUPs) e de complicações relacionadas com o cateter, os estudos clínicos não revelaram diferenças específicas da idade nas RAMs.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ADVATE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Durante a sua validade, o frasco para injetáveis contendo o pó, pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C), por um período único não superior a 6 meses. Neste caso, este medicamento expira no final deste período de 6 meses ou na data de validade impressa no frasco para injetáveis do produto, conforme o que ocorrer mais cedo. Registe, na embalagem, o final da conservação de 6 meses à temperatura ambiente. O medicamento não pode voltar a ser colocado no frigorífico após a conservação à temperatura ambiente.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Este produto é apenas para uma utilização. Eliminar adequadamente qualquer solução não usada.

Utilize o produto imediatamente após a dissolução completa do pó.

Não refrigerar a solução após a preparação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ADVATE

- A substância ativa é octocog alfa (fator VIII de coagulação humana, produzido por tecnologia recombinante do ADN). Cada frasco para injetáveis de pó contém nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000, ou 3000 UI de octocog alfa.
- Os outros componentes são manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433) e glutatona (reduzida). Ver secção 2 “ADVATE contém sódio” e “ADVATE contém polissorbato 80”.
- O frasco para injetáveis com o solvente contém 5 ml de água estéril para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de ADVATE e conteúdo da embalagem

ADVATE é um pó branco a esbranquiçado friável.

Após reconstituição, a solução é transparente, incolor e livre de partículas.

Cada embalagem contém um dispositivo para reconstituição (BAXJECT II).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Áustria

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Takeda Pharma A/S
Тlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Тел.: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Тел.: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

Takeda France SAS
Тél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Тел.: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Тел.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Тел.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Тел.: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Тел.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Тlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Тел.: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Тел.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Тел.: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

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

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Тел.: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Тел.: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy

Tel.: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções para a preparação e administração

Durante a preparação e administração da solução é exigida técnica asséptica.

Para a preparação da solução, utilize apenas a água estéril para preparações injetáveis e o dispositivo de reconstituição, fornecidos em cada embalagem de ADVATE. ADVATE não pode ser misturado com outros medicamentos ou solventes.

É fortemente recomendado que cada vez que ADVATE seja administrado, o nome e número de lote do medicamento seja registado.

Instruções para reconstituição

- Não utilizar após expirar o prazo de validade indicado nos rótulos e na embalagem.
 - Não utilizar se o dispositivo BAXJECT II, o seu sistema de barreira estéril ou a sua embalagem estiverem danificados ou apresentarem sinais de deterioração, como indicado pelo símbolo: 
 - Não refrigerar a solução após a preparação.
1. Se o medicamento ainda estiver guardado no frigorífico, retirar ambos os frascos para injetáveis de ADVATE, contendo o pó e o solvente, do frigorífico e deixar que atinjam a temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C).
 2. Lavar as mãos muito bem com sabão e água quente.
 3. Retirar as cápsulas de fecho dos frascos para injetáveis do pó e do solvente.
 4. Limpar as tampas com compressas de álcool. Colocar os frascos para injetáveis numa superfície plana limpa.
 5. Abrir a embalagem do dispositivo BAXJECT II, retirando a película de papel sem tocar no interior (Fig. a). Não retirar o dispositivo da embalagem. Não utilizar se o dispositivo BAXJECT II, o seu sistema de barreira estéril ou a sua embalagem estiverem danificados ou apresentarem sinais de deterioração.
 6. Virar a embalagem para baixo e inserir o espigão de plástico transparente através da tampa do solvente. Segurar a embalagem pela sua extremidade e retirar a embalagem do BAXJECT II (Fig. b). Não remover a cápsula azul do dispositivo BAXJECT II.
 7. Para a reconstituição, apenas devem ser utilizados a água estéril para injetáveis e o dispositivo de reconstituição fornecidos. Com o BAXJECT II adaptado ao frasco para injetáveis do solvente, inverter o sistema de forma a que o frasco para injetáveis do solvente fique na parte de cima do dispositivo. Inserir o espigão branco de plástico através da tampa de ADVATE pó.

O vácuo provocará a passagem do solvente para o interior do frasco para injetáveis de ADVATE que contém o pó (Fig. c).

8. Agitar suavemente até que todo o material esteja dissolvido. Assegurar que ADVATE pó está completamente dissolvido, caso contrário nem toda a solução reconstituída passará através do filtro do dispositivo. O produto dissolve-se rapidamente (geralmente em menos de 1 minuto). Após a reconstituição a solução deve ser transparente, incolor e livre de partículas estranhas.

Fig. a

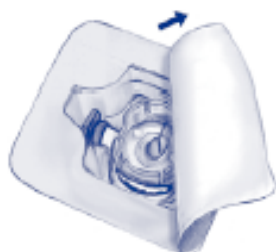


Fig. b



Fig. c



Instruções para injeção

Para a administração é necessário a utilização de uma seringa *luer-lock*.

Nota importante:

- Não tente administrar a injeção se não recebeu formação especial adequada do seu médico ou enfermeiro.
 - Antes da administração inspecione a solução preparada quanto a partículas estranhas e descoloração (a solução deverá ser límpida, incolor e não apresentar partículas estranhas). Não use ADVATE se a solução estiver turva ou a dissolução não estiver totalmente completa.
1. Remover a cápsula azul do BAXJECT II. **Não deixar entrar ar na seringa.** Atarraxar a seringa ao BAXJECT II (Fig. d).
 2. Inverter o sistema (o frasco para injetáveis com a solução reconstituída deve ficar em cima). Aspirar a solução reconstituída para dentro da seringa puxando o êmbolo lentamente para trás (Fig. e).
 3. Desatarraxar a seringa.
 4. Adapte a agulha *butterfly* à seringa e injete a solução reconstituída numa veia. A solução deve ser administrada lentamente, a um débito determinado pelo nível de conforto do doente, sem exceder 10 ml por minuto (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
 5. Elimine adequadamente qualquer quantidade de solução não usada.

Fig. d

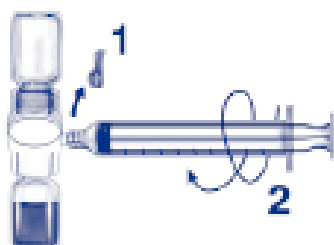
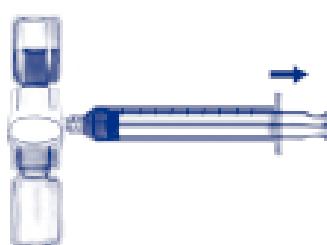


Fig. e



A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Tratamento “On-demand”

No caso de ocorrência dos episódios hemorrágicos a seguir listados, a atividade de fator VIII não deverá descer abaixo do nível de atividade plasmática indicada (em % do normal ou UI/dl), no período correspondente. A tabela seguinte pode ser usada como orientação para a determinação da dosagem a usar em caso de episódios hemorrágicos e cirurgia.

A dose e a frequência de administração deverão ser adaptadas à resposta clínica em cada caso individual. Em algumas circunstâncias (por ex. presença de um baixo título de inibidor), podem ser necessárias doses superiores às calculadas através da fórmula.

Tabela 1. Guia para a dose em episódios hemorrágicos e cirurgia

Grau de hemorragia/tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator VIII necessário (% ou UI/dl)	Frequência das doses (horas)/duração da terapêutica (dias)
Hemorragia Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral.	20 – 40	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante no mínimo 1 dia, até que o episódio hemorrágico, tal como indicado pela dor, esteja resolvido ou até que seja atingido o restabelecimento.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma.	30 – 60	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante 3 – 4 dias ou mais, até desaparecimento da dor ou da incapacidade aguda.
Hemorragias possivelmente fatais.	60 - 100	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), até desaparecimento do perigo.
Cirurgia <i>Pequena</i> Incluindo extrações dentárias.	30 – 60	A cada 24 horas (cada 12 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante no mínimo 1 dia, até que seja atingido o restabelecimento.
<i>Grande</i>	80 – 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas (cada 6 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos) até à cicatrização adequada da ferida, seguida de terapêutica durante, no mínimo, mais 7 dias para manter uma atividade de fator VIII de 30% a 60% (UI/dl).

Profilaxia

Para a profilaxia a longo prazo contra a hemorragia em doentes com hemofilia A grave, as doses habituais são de 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corporal, em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos de dosagem mais curtos ou doses mais elevadas.

População pediátrica

Para o tratamento “on demand”, a dosagem em doentes pediátricos (0 a 18 anos de idade) não difere dos doentes adultos. Para a terapêutica profilática em doentes com idade inferior a 6 anos, são recomendadas doses de 20 a 50 UI de fator VIII por kg de peso corporal, 3 a 4 vezes por semana.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ADVATE 250 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 1000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 1500 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 2000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 3000 UI/5 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ADVATE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ADVATE
3. Como utilizar ADVATE
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ADVATE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ADVATE e para que é utilizado

ADVATE contém a substância ativa octocog alfa, fator VIII de coagulação humana produzido por tecnologia do ADN recombinante. O fator VIII é necessário para o sangue formar coágulos e parar hemorragias. Em doentes com hemofilia A (falta congénita de fator VIII) está em falta ou não funciona adequadamente.

ADVATE é usado para tratar e prevenir hemorragias em doentes de todos os grupos etários com hemofilia A (doença do sangue hereditária provocada pela falta de fator VIII).

ADVATE é preparado sem a adição de qualquer proteína de origem humana ou animal em todo o processo de fabrico.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ADVATE

Não utilize ADVATE

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao octocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia às proteínas do ratinho ou hamster

Se não tem certeza, contacte o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar ADVATE. Deve informar o seu médico se anteriormente foi tratado com fator VIII, especialmente se desenvolveu inibidores, uma vez que pode haver um risco maior de que isso aconteça novamente. Os inibidores são anticorpos bloqueantes do fator VIII que reduzem a eficácia de ADVATE para prevenir ou controlar a hemorragia. O desenvolvimento de inibidores é uma complicação conhecida no tratamento da hemofilia A. Se a sua hemorragia não ficar controlada com ADVATE, informe o seu médico imediatamente.

Existe o risco raro de poder ter uma reação anafilática (reação alérgica súbita e grave) ao ADVATE. Deve ter atenção aos sinais iniciais das reações alérgicas, tais como erupção cutânea, urticária, pústulas, comichão generalizada, inchaço da língua e dos lábios, dificuldade em respirar, pieira, aperto no peito, sensação de mal-estar geral e tonturas. Estes sintomas podem constituir um sinal inicial de choque anafilático, manifestações que podem adicionalmente incluir tonturas intensas, perda de consciência e intensa dificuldade respiratória.

Se sentir algum destes sintomas, pare imediatamente a injeção e contacte o seu médico. Sintomas graves, incluindo dificuldade em respirar e sensação de (quase) desmaio, exigem tratamento de emergência imediato.

Se tiver um cateter (dispositivo de acesso venoso central) através do qual este medicamento pode ser administrado na circulação sanguínea, pode estar em risco de desenvolver infeções ou coágulos sanguíneos relacionados com o cateter.

Se sofrer de doença cardíaca, informe o seu médico, pois existe um risco mais elevado de complicações por coágulos sanguíneos.

Doentes que desenvolvem inibidores do fator VIII

A formação de inibidores (anticorpos) é uma complicação conhecida que pode ocorrer durante o tratamento com todos os medicamentos com o fator VIII. Estes inibidores, sobretudo em concentrações elevadas, impedem o funcionamento correto do tratamento e você ou a sua criança serão monitorizados cuidadosamente para verificar ao desenvolvimento destes inibidores. Se a sua hemorragia ou o da sua criança não estiver a ser controlada com ADVATE, informe o seu médico imediatamente.

Crianças e adolescentes

As advertências e precauções indicadas aplicam-se a adultos e crianças (de 0 a 18 anos de idade).

Outros medicamentos e ADVATE

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de ADVATE sobre a capacidade para conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

ADVATE contém sódio

Este medicamento contém 10 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha) em

cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

ADVATE contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,5 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis que é equivalente a 0,1 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem ou o seu filho tem alguma alergia.

3. Como utilizar ADVATE

O tratamento com ADVATE será iniciado por um médico experiente no tratamento de doentes com hemofilia A.

O médico irá calcular a sua dose de ADVATE (em unidades internacionais ou UI), dependendo do seu estado clínico e peso corporal e se é usado para prevenção ou tratamento de hemorragia. A frequência da administração irá depender de como ADVATE atuar no seu caso. Normalmente, a terapia de substituição com ADVATE é um tratamento para toda a vida.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Prevenção da hemorragia

A dose habitual de octocog alfa é de 20 a 40 UI por kg de peso corporal, administrada a cada 2 a 3 dias. Contudo, em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessárias injeções mais frequentes ou doses mais elevadas.

Tratamento da hemorragia

A dose de octocog alfa é calculada dependendo do seu peso corporal e níveis de fator VIII a serem atingidos. Os níveis alvo de fator VIII dependem da gravidade e localização da hemorragia.

$$\text{Dose (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento desejado de fator VIII (\% do normal)} \times 0,5$$

Se tiver a impressão de que o efeito de ADVATE não é suficiente, fale com o seu médico. O seu médico irá realizar análises laboratoriais apropriadas para garantir que tem os níveis de fator VIII adequados. Isto é particularmente importante se estiver numa grande cirurgia.

Utilização em crianças e adolescentes

Para o tratamento da hemorragia a dosagem para crianças não difere da dosagem para doentes adultos. Para a prevenção da hemorragia em crianças com idade inferior a 6 anos são recomendadas doses de 20 a 50 UI por kg de peso corporal, 3 a 4 vezes por semana. A administração de ADVATE em crianças (por via intravenosa) é semelhante à administração em adultos. Pode ser necessário utilizar um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) de modo a permitir a frequente perfusão dos produtos de fator VIII.

Como é administrado ADVATE

Normalmente, ADVATE é injetado numa veia (intravenosamente), pelo seu médico ou enfermeiro. O próprio doente ou outra pessoa também podem administrar ADVATE como uma injeção mas apenas após receber o treino adequado. No fim deste folheto informativo são dadas instruções detalhadas para auto-administração.

Se utilizar mais ADVATE do que deveria

Utilize sempre ADVATE exatamente como recomendado pelo médico. Deve confirmar com o médico as suas dúvidas. Se administrar mais ADVATE que o recomendado, informe o seu médico o mais cedo possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar ADVATE

Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Proceda com a próxima injeção como planeado e continue como recomendado pelo seu médico.

Se parar de utilizar ADVATE

Não pare de utilizar ADVATE sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ocorrerem **reações alérgicas súbitas e graves** (anafiláticas), a injeção **deve ser interrompida imediatamente**. Deve **contactar o seu médico imediatamente** se sentir algum dos seguintes sinais precoces de reações alérgicas:

- erupção cutânea, urticária, pústulas, comichão generalizada,
- inchaço da língua e dos lábios,
- dificuldade em respirar, pieira, aperto no peito,
- sensação de mal-estar geral,
- tonturas e perda de consciência

Sintomas graves, incluindo dificuldade respiratória e sensação de (quase) desmaio exigem tratamento de emergência imediato.

Para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII, pode ocorrer a formação de anticorpos inibidores (ver secção 2) muito frequentemente (mais de 1 em 10 pessoas); no entanto, para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento), o risco é pouco frequente (menos de 1 em 100 pessoas). Se isto acontecer, os medicamentos que você ou a sua criança estão a tomar podem deixar de funcionar adequadamente e você ou a sua criança podem apresentar hemorragias persistentes. Se isto acontecer, contacte o seu médico imediatamente.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
inibidores do fator VIII (para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII).

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
dor de cabeça e febre.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

inibidores do fator VIII (para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento)), tonturas, gripe, desmaio, batimentos cardíacos anormais, altos vermelhos pruriginosos na pele, mal-estar torácico, contusão no local da injeção, comichão, aumento da transpiração, sabor invulgar na boca, afrontamentos, dores de cabeça fortes, perda de memória, arrepios, diarreia, náuseas, vômitos, falta de ar, garganta dorida, contusão, tremor, nível do fator VIII da coagulação diminuído, complicações ou contusões após o procedimento médico, sensação anormal, infecção dos vasos linfáticos, pele esbranquiçada, inflamação ocular, erupções cutâneas, inchaço das pernas e pés, diminuição da percentagem de glóbulos vermelhos, aumento de um tipo de glóbulos brancos (monócitos) e dor abdominal superior ou dor no peito.

Relacionados com cirurgia

infecção relacionada com o cateter, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, inchaço dos membros e articulações, hemorragia prolongada após remoção do dreno, diminuição do nível de fator VIII e hematoma pós-operatório.

Relacionados com os dispositivos de acesso venoso central (DAVC)

infecção relacionada com o cateter, infecção sistémica e coágulo sanguíneo local no sítio do cateter.

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

reações possivelmente fatais (anafilaxia) e outras reações alérgicas (hipersensibilidade), perturbações gerais (fadiga, falta de energia).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças

Para além do desenvolvimento de inibidores em doentes pediátricos previamente não tratados (PUPs) e de complicações relacionadas com o cateter, os estudos clínicos não revelaram diferenças específicas da idade nas RAMs.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ADVATE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Durante a sua validade, o blister com o medicamento pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C), por um período único não superior a 6 meses. Neste caso, este medicamento expira no final deste período de 6 meses ou na data de validade impressa no blister, conforme o que ocorrer mais cedo. Registe, na embalagem, o final da conservação de 6 meses à temperatura ambiente. O medicamento não pode voltar a ser colocado no frigorífico após a conservação à temperatura ambiente.

Manter o blister com o medicamento dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Este produto é apenas para uma utilização. Eliminar adequadamente qualquer solução não usada.

Utilize o produto imediatamente após a dissolução completa do pó.

Não refrigerar a solução após a preparação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ADVATE

- A substância ativa é octocog alfa (fator VIII de coagulação humana, produzido por tecnologia recombinante do ADN). Cada frasco para injetáveis de pó contém nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000, ou 3000 UI de octocog alfa.
- Os outros componentes são manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433) e glutatona (reduzida). Ver secção 2 “ADVATE contém sódio” e “ADVATE contém polissorbato 80”.
- O frasco para injetáveis com o solvente contém 5 ml de água estéril para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de ADVATE e conteúdo da embalagem

ADVATE é um pó branco a esbranquiçado friável.

Após reconstituição, a solução é transparente, incolor e livre de partículas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Áustria

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel.: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel.: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel.: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel.: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções para a preparação e administração

ADVATE não pode ser misturado com outros medicamentos ou solventes.

É fortemente recomendado que cada vez que ADVATE seja administrado, o nome e número de lote do medicamento seja registado.

Instruções para reconstituição

- Não utilizar após expirar o prazo de validade indicado nos rótulos e na embalagem.
 - Não utilizar se a tampa não estiver completamente selada no blister.
 - Não refrigerar a solução após a preparação.
1. Se o medicamento ainda estiver guardado no frigorífico, retirar o blister selado (contém os frascos para injetáveis com pó e solvente pré-montados com o sistema para reconstituição) do frigorífico e deixar que atinjam a temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C).
 2. Lavar as mãos muito bem com sabão e água quente.
 3. Destacar a tampa para abrir a embalagem de ADVATE. Retirar o sistema BAXJECT III do blister.
 4. Colocar ADVATE numa superfície plana com o frasco para injetáveis com solvente virado para cima (Fig. 1). O frasco para injetáveis com solvente contém uma faixa azul. Não remover a cápsula azul antes da indicação para tal num passo posterior.
 5. Segurando ADVATE no sistema BAXJECT III com uma mão, pressionar firmemente o frasco para injetáveis contendo solvente com a outra mão até comprimir totalmente o sistema e observar o fluxo do solvente para o frasco para injetáveis de ADVATE (Fig. 2). Não inclinar o sistema antes da conclusão da transferência.
 6. Confirmar que a transferência do solvente foi concluída. Agitar suavemente até que todo o material esteja dissolvido (Fig. 3). Assegurar que ADVATE pó está completamente dissolvido, caso contrário nem toda a solução reconstituída passará através do filtro do dispositivo. O produto dissolve-se rapidamente (geralmente em menos de 1 minuto). Após a reconstituição a solução deve ser transparente, incolor e livre de partículas estranhas.

Fig. 1

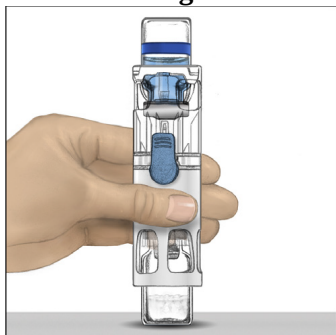


Fig. 2

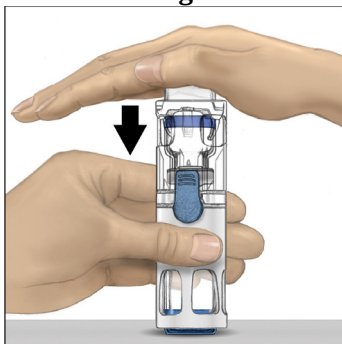
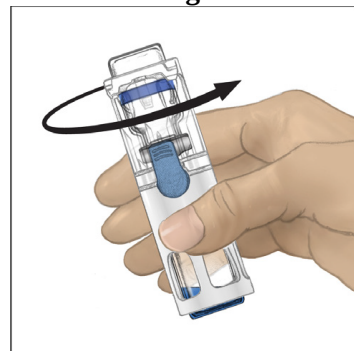


Fig. 3



Instruções para injeção

Durante a administração é exigida técnica asséptica.

Para a administração é necessário a utilização de uma seringa *luer-lock*.

Nota importante:

- Não tente administrar a injeção se não recebeu formação especial adequada do seu médico ou enfermeiro.
 - Antes da administração inspecione a solução preparada quanto a partículas estranhas e descoloração (a solução deverá ser límpida, incolor e não apresentar partículas estranhas). Não use ADVATE se a solução estiver turva ou a dissolução não estiver totalmente completa.
1. Remover a cápsula azul do BAXJECT III. **Não deixar entrar ar na seringa.** Atarraxar a seringa ao BAXJECT III.
 2. Inverter o sistema (o frasco para injetáveis com a solução reconstituída deve ficar em cima). Aspirar a solução reconstituída para dentro da seringa puxando o êmbolo lentamente para trás.
 3. Desatarraxar a seringa.
 4. Adapte a agulha *butterfly* à seringa e injete a solução reconstituída numa veia. A solução deve ser administrada lentamente, a um débito determinado pelo nível de conforto do doente, sem exceder 10 ml por minuto (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
 5. Elimine adequadamente qualquer quantidade de solução não usada.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Tratamento “On-demand”

No caso de ocorrência dos episódios hemorrágicos a seguir listados, a atividade de fator VIII não deverá descer abaixo do nível de atividade plasmática indicada (em % do normal ou UI/dl), no período correspondente. A tabela seguinte pode ser usada como orientação para a determinação da dosagem a usar em caso de episódios hemorrágicos e cirurgia.

A dose e a frequência de administração deverão ser adaptadas à resposta clínica em cada caso individual. Em algumas circunstâncias (por ex. presença de um baixo título de inibidor), podem ser necessárias doses superiores às calculadas através da fórmula.

Tabela 1. Guia para a dose em episódios hemorrágicos e cirurgia

Grau de hemorragia/tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator VIII necessário (% ou UI/dl)	Frequência das doses (horas)/duração da terapêutica (dias)
Hemorragia Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral.	20 – 40	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante no mínimo 1 dia, até que o episódio hemorrágico, tal como indicado pela dor, esteja resolvido ou até que seja atingido o restabelecimento.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma.	30 – 60	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante 3 – 4 dias ou mais, até desaparecimento da dor ou da incapacidade aguda.
Hemorragias possivelmente fatais.	60 - 100	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), até desaparecimento do perigo.
Cirurgia <i>Pequena</i> Incluindo extrações dentárias.	30 – 60	A cada 24 horas (cada 12 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante no mínimo 1 dia, até que seja atingido o restabelecimento.
<i>Grande</i>	80 – 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas (cada 6 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos) até à cicatrização adequada da ferida, seguida de terapêutica durante, no mínimo, mais 7 dias para manter uma atividade de fator VIII de 30% a 60% (UI/dl).

Profilaxia

Para a profilaxia a longo prazo contra a hemorragia em doentes com hemofilia A grave, as doses habituais são de 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corporal, em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos de dosagem mais curtos ou doses mais elevadas.

População pediátrica

Para o tratamento “on demand”, a dosagem em doentes pediátricos (0 a 18 anos de idade) não difere dos doentes adultos. Para a terapêutica profilática em doentes com idade inferior a 6 anos, são recomendadas doses de 20 a 50 UI de fator VIII por kg de peso corporal, 3 a 4 vezes por semana.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ADVATE 250 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 1000 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 1500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ADVATE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ADVATE
3. Como utilizar ADVATE
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ADVATE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ADVATE e para que é utilizado

ADVATE contém a substância ativa octocog alfa, fator VIII de coagulação humana produzido por tecnologia do ADN recombinante. O fator VIII é necessário para o sangue formar coágulos e parar hemorragias. Em doentes com hemofilia A (falta congénita de fator VIII) está em falta ou não funciona adequadamente.

ADVATE é usado para tratar e prevenir hemorragias em doentes de todos os grupos etários com hemofilia A (doença do sangue hereditária provocada pela falta de fator VIII).

ADVATE é preparado sem a adição de qualquer proteína de origem humana ou animal em todo o processo de fabrico.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ADVATE

Não utilize ADVATE

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao octocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia às proteínas do ratinho ou hamster

Se não tem certeza, contacte o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar ADVATE. Deve informar o seu médico se anteriormente foi tratado com fator VIII, especialmente se desenvolveu inibidores, uma vez que pode haver um risco maior de que isso aconteça novamente. Os inibidores são anticorpos bloqueantes do fator VIII que reduzem a eficácia de ADVATE para prevenir ou controlar a hemorragia. O desenvolvimento de inibidores é uma complicação conhecida no tratamento da hemofilia A. Se a sua hemorragia não ficar controlada com ADVATE, informe o seu médico imediatamente.

Existe o risco raro de poder ter uma reação anafilática (reação alérgica súbita e grave) ao ADVATE. Deve ter atenção aos sinais iniciais das reações alérgicas, tais como erupção cutânea, urticária, pústulas, comichão generalizada, inchaço da língua e dos lábios, dificuldade em respirar, pieira, aperto no peito, sensação de mal-estar geral e tonturas. Estes sintomas podem constituir um sinal inicial de choque anafilático, manifestações que podem adicionalmente incluir tonturas intensas, perda de consciência e intensa dificuldade respiratória.

Se sentir algum destes sintomas, pare imediatamente a injeção e contacte o seu médico. Sintomas graves, incluindo dificuldade em respirar e sensação de (quase) desmaio, exigem tratamento de emergência imediato.

Se tiver um cateter (dispositivo de acesso venoso central) através do qual este medicamento pode ser administrado na circulação sanguínea, pode estar em risco de desenvolver infeções ou coágulos sanguíneos relacionados com o cateter.

Se sofrer de doença cardíaca, informe o seu médico, pois existe um risco mais elevado de complicações por coágulos sanguíneos.

Doentes que desenvolvem inibidores do fator VIII

A formação de inibidores (anticorpos) é uma complicação conhecida que pode ocorrer durante o tratamento com todos os medicamentos com o fator VIII. Estes inibidores, sobretudo em concentrações elevadas, impedem o funcionamento correto do tratamento e você ou a sua criança serão monitorizados cuidadosamente para verificar ao desenvolvimento destes inibidores. Se a sua hemorragia ou o da sua criança não estiver a ser controlada com ADVATE, informe o seu médico imediatamente.

Crianças e adolescentes

As advertências e precauções indicadas aplicam-se a adultos e crianças (de 0 a 18 anos de idade).

Outros medicamentos e ADVATE

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de ADVATE sobre a capacidade para conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

ADVATE contém sódio

Este medicamento contém 10 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha) em

cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

ADVATE contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,5 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis que é equivalente a 0,25 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem ou o seu filho tem alguma alergia.

Aplicação errada de ADVATE

A aplicação errada deve ser evitada (injeção na artéria ou fora da veia) pois pode provocar reações ligeiras a curto prazo no local de injeção, tais como nódoa negra e vermelhidão.

3. Como utilizar ADVATE

O tratamento com ADVATE será iniciado por um médico experiente no tratamento de doentes com hemofilia A.

O médico irá calcular a sua dose de ADVATE (em unidades internacionais ou UI), dependendo do seu estado clínico e peso corporal e se é usado para prevenção ou tratamento de hemorragia. A frequência da administração irá depender de como ADVATE atuar no seu caso. Normalmente, a terapia de substituição com ADVATE é um tratamento para toda a vida.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Prevenção da hemorragia

A dose habitual de octocog alfa é de 20 a 40 UI por kg de peso corporal, administrada a cada 2 a 3 dias. Contudo, em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessárias injeções mais frequentes ou doses mais elevadas.

Tratamento da hemorragia

A dose de octocog alfa é calculada dependendo do seu peso corporal e níveis de fator VIII a serem atingidos. Os níveis alvo de fator VIII dependem da gravidade e localização da hemorragia.

$$\text{Dose (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento desejado de fator VIII (\% do normal)} \times 0,5$$

Se tiver a impressão de que o efeito de ADVATE não é suficiente, fale com o seu médico. O seu médico irá realizar análises laboratoriais apropriadas para garantir que tem os níveis de fator VIII adequados. Isto é particularmente importante se estiver numa grande cirurgia.

Utilização em crianças e adolescentes

Para o tratamento da hemorragia a dosagem para crianças não difere da dosagem para doentes adultos. Para a prevenção da hemorragia em crianças com idade inferior a 6 anos são recomendadas doses de 20 a 50 UI por kg de peso corporal, 3 a 4 vezes por semana. A administração de ADVATE em crianças (por via intravenosa) é semelhante à administração em adultos. Pode ser necessário utilizar um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) de modo a permitir a frequente perfusão dos produtos de fator VIII.

Devido à diminuição do volume de injeção para ADVATE reconstituído em 2 ml de água esterilizada para preparações injetáveis, reduz-se o tempo de reação a reações de hipersensibilidade durante

a injeção. Desta forma, deve ter cuidado durante a injeção de ADVATE reconstituído em 2 ml de água esterilizada para preparações injetáveis, principalmente em crianças.

Como é administrado ADVATE

Normalmente, ADVATE é injetado numa veia (intravenosamente), pelo seu médico ou enfermeiro. O próprio doente ou outra pessoa também podem administrar ADVATE como uma injeção mas apenas após receber o treino adequado. No fim deste folheto informativo são dadas instruções detalhadas para auto-administração.

Se utilizar mais ADVATE do que deveria

Utilize sempre ADVATE exatamente como recomendado pelo médico. Deve confirmar com o médico as suas dúvidas. Se administrar mais ADVATE que o recomendado, informe o seu médico o mais cedo possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar ADVATE

Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Proceda com a próxima injeção como planeado e continue como recomendado pelo seu médico.

Se parar de utilizar ADVATE

Não pare de utilizar ADVATE sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ocorrerem **reações alérgicas súbitas e graves** (anafiláticas), a injeção **deve ser interrompida imediatamente**. Deve **contactar o seu médico imediatamente** se sentir algum dos seguintes sinais precoces de reações alérgicas:

- erupção cutânea, urticária, pústulas, comichão generalizada,
- inchaço da língua e dos lábios,
- dificuldade em respirar, pieira, aperto no peito,
- sensação de mal-estar geral,
- tonturas e perda de consciência

Sintomas graves, incluindo dificuldade respiratória e sensação de (quase) desmaio exigem tratamento de emergência imediato.

Para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII, pode ocorrer a formação de anticorpos inibidores (ver secção 2) muito frequentemente (mais de 1 em 10 pessoas); no entanto, para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento), o risco é pouco frequente (menos de 1 em 100 pessoas). Se isto acontecer, os medicamentos que você ou a sua criança estão a tomar podem deixar de funcionar adequadamente e você ou a sua criança podem apresentar hemorragias persistentes. Se isto acontecer, contacte o seu médico imediatamente.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
inibidores do fator VIII (para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII).

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
dor de cabeça e febre.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

inibidores do fator VIII (para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento)), tonturas, gripe, desmaio, batimentos cardíacos anormais, altos vermelhos pruriginosos na pele, mal-estar torácico, contusão no local da injeção, comichão, aumento da transpiração, sabor invulgar na boca, afrontamentos, dores de cabeça fortes, perda de memória, arrepios, diarreia, náuseas, vômitos, falta de ar, garganta dorida, contusão, tremor, nível do fator VIII da coagulação diminuído, complicações ou contusões após o procedimento médico, sensação anormal, infecção dos vasos linfáticos, pele esbranquiçada, inflamação ocular, erupções cutâneas, inchaço das pernas e pés, diminuição da percentagem de glóbulos vermelhos, aumento de um tipo de glóbulos brancos (monócitos) e dor abdominal superior ou dor no peito.

Relacionados com cirurgia

infecção relacionada com o cateter, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, inchaço dos membros e articulações, hemorragia prolongada após remoção do dreno, diminuição do nível de fator VIII e hematoma pós-operatório.

Relacionados com os dispositivos de acesso venoso central (DAVC)

infecção relacionada com o cateter, infecção sistémica e coágulo sanguíneo local no sítio do cateter.

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

reações possivelmente fatais (anafilaxia) e outras reações alérgicas (hipersensibilidade), perturbações gerais (fadiga, falta de energia).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças

Para além do desenvolvimento de inibidores em doentes pediátricos previamente não tratados (PUPs) e de complicações relacionadas com o cateter, os estudos clínicos não revelaram diferenças específicas da idade nas RAMs.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ADVATE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Durante a sua validade, o frasco para injetáveis contendo o pó, pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C), por um período único não superior a 6 meses. Neste caso, este medicamento expira no final deste período de 6 meses ou na data de validade impressa no frasco para injetáveis do produto, conforme o que ocorrer mais cedo. Registe, na embalagem, o final da conservação de 6 meses à temperatura ambiente. O medicamento não pode voltar a ser colocado no frigorífico após a conservação à temperatura ambiente.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Este produto é apenas para uma utilização. Eliminar adequadamente qualquer solução não usada.

Utilize o produto imediatamente após a dissolução completa do pó.

Não refrigerar a solução após a preparação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ADVATE

- A substância ativa é octocog alfa (fator VIII de coagulação humana, produzido por tecnologia recombinante do ADN). Cada frasco para injetáveis de pó contém nominalmente 250, 500, 1000 ou 1500 UI de octocog alfa.
- Os outros componentes são manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433) e glutatona (reduzida). Ver secção 2 “ADVATE contém sódio” e “ADVATE contém polissorbato 80”.
- O frasco para injetáveis com o solvente contém 2 ml de água estéril para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de ADVATE e conteúdo da embalagem

ADVATE é um pó branco a esbranquiçado friável.

Após reconstituição, a solução é transparente, incolor e livre de partículas.

Cada embalagem contém um dispositivo para reconstituição (BAXJECT II).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Áustria

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel.: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς AE
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

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

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel.: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel.: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel.: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instruções para a preparação e administração

Durante a preparação e administração da solução é exigida técnica asséptica.

Para a preparação da solução, utilize apenas a água estéril para preparações injetáveis e o dispositivo de reconstituição, fornecidos em cada embalagem de ADVATE. ADVATE não pode ser misturado com outros medicamentos ou solventes.

É fortemente recomendado que cada vez que ADVATE seja administrado, o nome e número de lote do medicamento seja registado.

Instruções para reconstituição

- Não utilizar após expirar o prazo de validade indicado nos rótulos e na embalagem.
 - Não utilizar se o dispositivo BAXJECT II, o seu sistema de barreira estéril ou a sua embalagem estiverem danificados ou apresentarem sinais de deterioração, como indicado pelo símbolo: 
 - Não refrigerar a solução após a preparação.
1. Se o medicamento ainda estiver guardado no frigorífico, retirar ambos os frascos para injetáveis de ADVATE, contendo o pó e o solvente, do frigorífico e deixar que atinjam a temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C).
 2. Lavar as mãos muito bem com sabão e água quente.
 3. Retirar as cápsulas de fecho dos frascos do pó e do solvente.
 4. Limpar as tampas com compressas de álcool. Colocar os frascos numa superfície plana limpa.
 5. Abrir a embalagem do dispositivo BAXJECT II, retirando a película de papel sem tocar no interior (Fig. a). Não retirar o dispositivo da embalagem. Não utilizar se o dispositivo BAXJECT II, o seu sistema de barreira estéril ou a sua embalagem estiverem danificados ou apresentarem sinais de deterioração.
 6. Virar a embalagem para baixo e inserir o espigão de plástico transparente através da tampa do solvente. Segurar a embalagem pela sua extremidade e retirar a embalagem do BAXJECT II (Fig. b). Não remover a cápsula azul do dispositivo BAXJECT II.
 7. Para a reconstituição, apenas devem ser utilizados a água estéril para injetáveis e o dispositivo de reconstituição fornecidos. Com o BAXJECT II adaptado ao frasco do solvente, inverter o sistema de forma a que o frasco do solvente fique na parte de cima do dispositivo. Inserir o espigão branco de plástico através da tampa de ADVATE pó. O vácuo provocará a passagem do solvente para o interior do frasco de ADVATE que contém o pó (Fig. c).
 8. Agitar suavemente até que todo o material esteja dissolvido. Assegurar que ADVATE pó está completamente dissolvido, caso contrário nem toda a solução reconstituída passará através do

filtro do dispositivo. O produto dissolve-se rapidamente (geralmente em menos de 1 minuto). Após a reconstituição a solução deve ser transparente, incolor e livre de partículas estranhas.

Fig. a

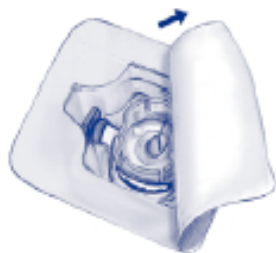


Fig. b

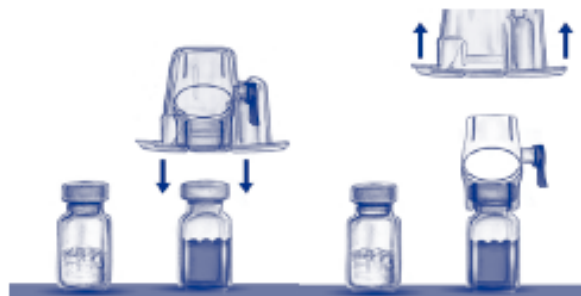


Fig. c



Instruções para injeção

Para a administração é necessário a utilização de uma seringa *luer-lock*.

Nota importante:

- Não tente administrar a injeção se não recebeu formação especial adequada do seu médico ou enfermeiro.
 - Antes da administração inspecione a solução preparada quanto a partículas estranhas e descoloração (a solução deverá ser límpida, incolor e não apresentar partículas estranhas). Não use ADVATE se a solução estiver turva ou a dissolução não estiver totalmente completa.
1. Remover a cápsula azul do BAXJECT II. **Não deixar entrar ar na seringa.** Atarraxar a seringa ao BAXJECT II (Fig. d).
 2. Inverter o sistema (o frasco para injetáveis com a solução reconstituída deve ficar em cima). Aspirar a solução reconstituída para dentro da seringa puxando o êmbolo lentamente para trás (Fig. e).
 3. Desatarraxar a seringa.
 4. Adapte a agulha *butterfly* à seringa e injete a solução reconstituída numa veia. A solução deve ser administrada lentamente, a um débito determinado pelo nível de conforto do doente, sem exceder 10 ml por minuto (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
 5. Elimine adequadamente qualquer quantidade de solução não usada.

Fig. d

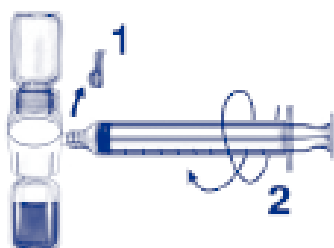
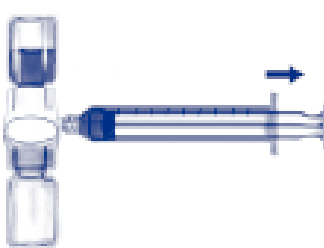


Fig. e



A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Tratamento “On-demand”

No caso de ocorrência dos episódios hemorrágicos a seguir listados, a atividade de fator VIII não deverá descer abaixo do nível de atividade plasmática indicada (em % do normal ou UI/dl),

no período correspondente. A tabela seguinte pode ser usada como orientação para a determinação da dosagem a usar em caso de episódios hemorrágicos e cirurgia.

A dose e a frequência de administração deverão ser adaptadas à resposta clínica em cada caso individual. Em algumas circunstâncias (por ex. presença de um baixo título de inibidor), podem ser necessárias doses superiores às calculadas através da fórmula.

Tabela 1. Guia para a dose em episódios hemorrágicos e cirurgia

Grau de hemorragia/tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator VIII necessário (% ou UI/dl)	Frequência das doses (horas)/duração da terapêutica (dias)
Hemorragia Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral.	20 – 40	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante no mínimo 1 dia, até que o episódio hemorrágico, tal como indicado pela dor, esteja resolvido ou até que seja atingido o restabelecimento.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma.	30 – 60	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante 3 – 4 dias ou mais, até desaparecimento da dor ou da incapacidade aguda.
Hemorragias possivelmente fatais.	60 - 100	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), até desaparecimento do perigo.
Cirurgia <i>Pequena</i> Incluindo extrações dentárias.	30 – 60	A cada 24 horas (cada 12 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante no mínimo 1 dia, até que seja atingido o restabelecimento.
<i>Grande</i>	80 – 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas (cada 6 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos) até à cicatrização adequada da ferida, seguida de terapêutica durante, no mínimo, mais 7 dias para manter uma atividade de fator VIII de 30% a 60% (UI/dl).

Profilaxia

Para a profilaxia a longo prazo contra a hemorragia em doentes com hemofilia A grave, as doses habituais são de 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corporal, em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos de dosagem mais curtos ou doses mais elevadas.

População pediátrica

Para o tratamento “on demand”, a dosagem em doentes pediátricos (0 a 18 anos de idade) não difere dos doentes adultos. Para a terapêutica profilática em doentes com idade inferior a 6 anos, são recomendadas doses de 20 a 50 UI de fator VIII por kg de peso corporal, 3 a 4 vezes por semana.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ADVATE 250 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 1000 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável
ADVATE 1500 UI/2 ml pó e solvente para solução injetável

octocog alfa (fator VIII recombinante de coagulação humana)

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ADVATE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ADVATE
3. Como utilizar ADVATE
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ADVATE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ADVATE e para que é utilizado

ADVATE contém a substância ativa octocog alfa, fator VIII de coagulação humana produzido por tecnologia do ADN recombinante. O fator VIII é necessário para o sangue formar coágulos e parar hemorragias. Em doentes com hemofilia A (falta congénita de fator VIII) está em falta ou não funciona adequadamente.

ADVATE é usado para tratar e prevenir hemorragias em doentes de todos os grupos etários com hemofilia A (doença do sangue hereditária provocada pela falta de fator VIII).

ADVATE é preparado sem a adição de qualquer proteína de origem humana ou animal em todo o processo de fabrico.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ADVATE

Não utilize ADVATE

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao octocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia às proteínas do ratinho ou hamster

Se não tem certeza, contacte o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar ADVATE. Deve informar o seu médico se anteriormente foi tratado com fator VIII, especialmente se desenvolveu inibidores, uma vez que pode haver um risco maior de que isso aconteça novamente. Os inibidores são anticorpos bloqueantes do fator VIII que

reduzem a eficácia de ADVATE para prevenir ou controlar a hemorragia. O desenvolvimento de inibidores é uma complicação conhecida no tratamento da hemofilia A. Se a sua hemorragia não ficar controlada com ADVATE, informe o seu médico imediatamente.

Existe o risco raro de poder ter uma reação anafilática (reação alérgica súbita e grave) ao ADVATE. Deve ter atenção aos sinais iniciais das reações alérgicas, tais como erupção cutânea, urticária, pústulas, comichão generalizada, inchaço da língua e dos lábios, dificuldade em respirar, pieira, aperto no peito, sensação de mal-estar geral e tonturas. Estes sintomas podem constituir um sinal inicial de choque anafilático, manifestações que podem adicionalmente incluir tonturas intensas, perda de consciência e intensa dificuldade respiratória.

Se sentir algum destes sintomas, pare imediatamente a injeção e contacte o seu médico. Sintomas graves, incluindo dificuldade em respirar e sensação de (quase) desmaio, exigem tratamento de emergência imediato.

Se tiver um cateter (dispositivo de acesso venoso central) através do qual este medicamento pode ser administrado na circulação sanguínea, pode estar em risco de desenvolver infeções ou coágulos sanguíneos relacionados com o cateter.

Se sofrer de doença cardíaca, informe o seu médico, pois existe um risco mais elevado de complicações por coágulos sanguíneos.

Doentes que desenvolvem inibidores do fator VIII

A formação de inibidores (anticorpos) é uma complicação conhecida que pode ocorrer durante o tratamento com todos os medicamentos com o fator VIII. Estes inibidores, sobretudo em concentrações elevadas, impedem o funcionamento correto do tratamento e você ou a sua criança serão monitorizados cuidadosamente para verificar ao desenvolvimento destes inibidores. Se a sua hemorragia ou a da sua criança não estiver a ser controlada com ADVATE, informe o seu médico imediatamente.

Crianças e adolescentes

As advertências e precauções indicadas aplicam-se a adultos e crianças (de 0 a 18 anos de idade).

Outros medicamentos e ADVATE

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de ADVATE sobre a capacidade para conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

ADVATE contém sódio

Este medicamento contém 10 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

ADVATE contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,5 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis que é equivalente a 0,25 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem ou o seu filho tem alguma alergia.

Aplicação errada de ADVATE

A aplicação errada deve ser evitada (injeção na artéria ou fora da veia) pois pode provocar reações ligeiras a curto prazo no local de injeção, tais como nódoa negra e vermelhidão.

3. Como utilizar ADVATE

O tratamento com ADVATE será iniciado por um médico experiente no tratamento de doentes com hemofilia A.

O médico irá calcular a sua dose de ADVATE (em unidades internacionais ou UI), dependendo do seu estado clínico e peso corporal e se é usado para prevenção ou tratamento de hemorragia. A frequência da administração irá depender de como ADVATE atuar no seu caso. Normalmente, a terapia de substituição com ADVATE é um tratamento para toda a vida.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Prevenção da hemorragia

A dose habitual de octocog alfa é de 20 a 40 UI por kg de peso corporal, administrada a cada 2 a 3 dias. Contudo, em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessárias injeções mais frequentes ou doses mais elevadas.

Tratamento da hemorragia

A dose de octocog alfa é calculada dependendo do seu peso corporal e níveis de fator VIII a serem atingidos. Os níveis alvo de fator VIII dependem da gravidade e localização da hemorragia.

$$\text{Dose (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento desejado de fator VIII (\% do normal)} \times 0,5$$

Se tiver a impressão de que o efeito de ADVATE não é suficiente, fale com o seu médico. O seu médico irá realizar análises laboratoriais apropriadas para garantir que tem os níveis de fator VIII adequados. Isto é particularmente importante se estiver numa grande cirurgia.

Utilização em crianças e adolescentes

Para o tratamento da hemorragia a dosagem para crianças não difere da dosagem para doentes adultos. Para a prevenção da hemorragia em crianças com idade inferior a 6 anos são recomendadas doses de 20 a 50 UI por kg de peso corporal, 3 a 4 vezes por semana. A administração de ADVATE em crianças (por via intravenosa) é semelhante à administração em adultos. Pode ser necessário utilizar um dispositivo de acesso venoso central (DAVC) de modo a permitir a frequente perfusão dos produtos de fator VIII.

Devido à diminuição do volume de injeção para ADVATE reconstituído em 2 ml de água esterilizada para preparações injetáveis, reduz-se o tempo de reação a reações de hipersensibilidade durante a injeção. Desta forma, deve ter cuidado durante a injeção de ADVATE reconstituído em 2 ml de água esterilizada para preparações injetáveis, principalmente em crianças.

Como é administrado ADVATE

Normalmente, ADVATE é injetado numa veia (intravenosamente), pelo seu médico ou enfermeiro. O próprio doente ou outra pessoa também podem administrar ADVATE como uma injeção mas apenas após receber o treino adequado. No fim deste folheto informativo são dadas instruções detalhadas para auto-administração.

Se utilizar mais ADVATE do que deveria

Utilize sempre ADVATE exatamente como recomendado pelo médico. Deve confirmar com o médico as suas dúvidas. Se administrar mais ADVATE que o recomendado, informe o seu médico o mais cedo possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar ADVATE

Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Proceda com a próxima injeção como planeado e continue como recomendado pelo seu médico.

Se parar de utilizar ADVATE

Não pare de utilizar ADVATE sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ocorrerem **reações alérgicas súbitas e graves** (anafiláticas), a injeção **deve ser interrompida imediatamente**. Deve **contactar o seu médico imediatamente** se sentir algum dos seguintes sinais precoces de reações alérgicas:

- erupção cutânea, urticária, pústulas, comichão generalizada,
- inchaço da língua e dos lábios,
- dificuldade em respirar, pieira, aperto no peito,
- sensação de mal-estar geral,
- tonturas e perda de consciência

Sintomas graves, incluindo dificuldade respiratória e sensação de (quase) desmaio exigem tratamento de emergência imediato.

Para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII, pode ocorrer a formação de anticorpos inibidores (ver secção 2) muito frequentemente (mais de 1 em 10 pessoas); no entanto, para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento), o risco é pouco frequente (menos de 1 em 100 pessoas). Se isto acontecer, os medicamentos que você ou a sua criança estão a tomar podem deixar de funcionar adequadamente e você ou a sua criança podem apresentar hemorragias persistentes. Se isto acontecer, contacte o seu médico imediatamente.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
inibidores do fator VIII (para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII).

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
dor de cabeça e febre.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

inibidores do fator VIII (para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento)), tonturas, gripe, desmaio, batimentos cardíacos anormais, altos vermelhos pruriginosos na pele, mal-estar torácico, contusão no local da injeção, comichão, aumento da transpiração, sabor invulgar na boca, afrontamentos, dores de cabeça fortes, perda de memória, arrepios, diarreia, náuseas, vômitos, falta de ar, garganta dorida, contusão, tremor, nível do fator VIII da coagulação diminuído, complicações ou contusões após o procedimento médico, sensação anormal, infecção dos vasos linfáticos, pele esbranquiçada, inflamação ocular, erupções cutâneas, inchaço das pernas e pés, diminuição da percentagem de glóbulos vermelhos, aumento de um tipo de glóbulos brancos (monócitos) e dor abdominal superior ou dor no peito.

Relacionados com cirurgia

infecção relacionada com o cateter, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, inchaço dos membros e articulações, hemorragia prolongada após remoção do dreno, diminuição do nível de fator VIII e hematoma pós-operatório.

Relacionados com os dispositivos de acesso venoso central (DAVC)

infecção relacionada com o cateter, infecção sistêmica e coágulo sanguíneo local no sítio do cateter.

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

reações possivelmente fatais (anafilaxia) e outras reações alérgicas (hipersensibilidade), perturbações gerais (fadiga, falta de energia).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças

Para além do desenvolvimento de inibidores em doentes pediátricos previamente não tratados (PUPs) e de complicações relacionadas com o cateter, os estudos clínicos não revelaram diferenças específicas da idade nas RAMs.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ADVATE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Durante a sua validade, o blister com o medicamento pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C), por um período único não superior a 6 meses. Neste caso, este medicamento expira no final deste período de 6 meses ou na data de validade impressa no blister, conforme o que ocorrer mais cedo. Registe, na embalagem, o final da conservação de 6 meses à temperatura ambiente.

O medicamento não pode voltar a ser colocado no frigorífico após a conservação à temperatura ambiente.

Manter o blister com o medicamento dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Este produto é apenas para uma utilização. Eliminar adequadamente qualquer solução não usada.

Utilize o produto imediatamente após a dissolução completa do pó.

Não refrigerar a solução após a preparação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ADVATE

- A substância ativa é octocog alfa (fator VIII de coagulação humana, produzido por tecnologia recombinante do ADN). Cada frasco para injetáveis de pó contém nominalmente 250, 500, 1000 ou 1500 UI de octocog alfa.
- Os outros componentes são manitol (E421), cloreto de sódio, histidina, trealose, cloreto de cálcio (E509), trometamol, polissorbato 80 (E433) e glutatona (reduzida). Ver secção 2 “ADVATE contém sódio” e “ADVATE contém polissorbato 80”.
- O frasco para injetáveis com o solvente contém 2 ml de água estéril para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de ADVATE e conteúdo da embalagem

ADVATE é um pó branco a esbranquiçado friável.

Após reconstituição, a solução é transparente, incolor e livre de partículas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Áustria

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel.: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς AE
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

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

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel.: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel.: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel.: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

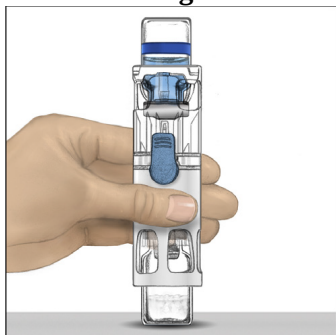
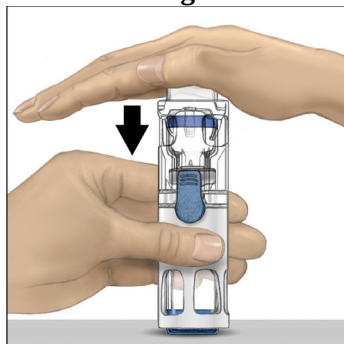
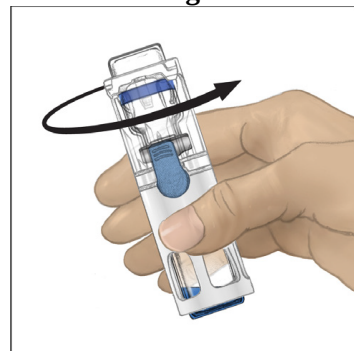
Instruções para a preparação e administração

ADVATE não pode ser misturado com outros medicamentos ou solventes.

É fortemente recomendado que cada vez que ADVATE seja administrado, o nome e número de lote do medicamento seja registado.

Instruções para reconstituição

- Não utilizar após expirar o prazo de validade indicado nos rótulos e na embalagem.
 - Não utilizar se a tampa não estiver completamente selada no blister.
 - Não refrigerar a solução após a preparação.
1. Se o medicamento ainda estiver guardado no frigorífico, retirar o blister selado (contém os frascos para injetáveis com pó e solvente pré-montados com o sistema para reconstituição) do frigorífico e deixar que atinjam a temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C).
 2. Lavar as mãos muito bem com sabão e água quente.
 3. Destacar a tampa para abrir a embalagem de ADVATE. Retirar o sistema BAXJECT III do blister.
 4. Colocar ADVATE numa superfície plana com o frasco para injetáveis com solvente virado para cima (Fig. 1). O frasco para injetáveis com solvente contém uma faixa azul. Não remover a cápsula azul antes da indicação para tal num passo posterior.
 5. Segurando ADVATE no sistema BAXJECT III com uma mão, pressionar firmemente o frasco para injetáveis contendo solvente com a outra mão até comprimir totalmente o sistema e observar o fluxo do solvente para o frasco para injetáveis de ADVATE (Fig. 2). Não inclinar o sistema antes da conclusão da transferência.
 6. Confirmar que a transferência do solvente foi concluída. Agitar suavemente até que todo o material esteja dissolvido (Fig. 3). Assegurar que ADVATE pó está completamente dissolvido, caso contrário nem toda a solução reconstituída passará através do filtro do dispositivo. O produto dissolve-se rapidamente (geralmente em menos de 1 minuto). Após a reconstituição a solução deve ser transparente, incolor e livre de partículas estranhas.

Fig. 1**Fig. 2****Fig. 3**

Instruções para injeção

Durante a administração é exigida técnica asséptica.

Para a administração é necessário a utilização de uma seringa *luer-lock*.

Nota importante:

- Não tente administrar a injeção se não recebeu formação especial adequada do seu médico ou enfermeiro.
 - Antes da administração inspecione a solução preparada quanto a partículas estranhas e descoloração (a solução deverá ser límpida, incolor e não apresentar partículas estranhas). Não use ADVATE se a solução estiver turva ou a dissolução não estiver totalmente completa.
1. Remover a cápsula azul do BAXJECT III. **Não deixar entrar ar na seringa.** Atarraxar a seringa ao BAXJECT III.
 2. Inverter o sistema (o frasco para injetáveis com a solução reconstituída deve ficar em cima). Aspirar a solução reconstituída para dentro da seringa puxando o êmbolo lentamente para trás.
 3. Desatarraxar a seringa.
 4. Adapte a agulha *butterfly* à seringa e injete a solução reconstituída numa veia. A solução deve ser administrada lentamente, a um débito determinado pelo nível de conforto do doente, sem exceder 10 ml por minuto (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
 5. Elimine adequadamente qualquer quantidade de solução não usada.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Tratamento “On-demand”

No caso de ocorrência dos episódios hemorrágicos a seguir listados, a atividade de fator VIII não deverá descer abaixo do nível de atividade plasmática indicada (em % do normal ou UI/dl), no período correspondente. A tabela seguinte pode ser usada como orientação para a determinação da dosagem a usar em caso de episódios hemorrágicos e cirurgia.

A dose e a frequência de administração deverão ser adaptadas à resposta clínica em cada caso individual. Em algumas circunstâncias (por ex. presença de um baixo título de inibidor), podem ser necessárias doses superiores às calculadas através da fórmula.

Tabela 1. Guia para a dose em episódios hemorrágicos e cirurgia

Grau de hemorragia/tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator VIII necessário (% ou UI/dl)	Frequência das doses (horas)/duração da terapêutica (dias)
Hemorragia Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral.	20 – 40	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante no mínimo 1 dia, até que o episódio hemorrágico, tal como indicado pela dor, esteja resolvido ou até que seja atingido o restabelecimento.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma.	30 – 60	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas (cada 8 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante 3 – 4 dias ou mais, até desaparecimento da dor ou da incapacidade aguda.
Hemorragias possivelmente fatais.	60 - 100	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas (cada 6 a 12 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), até desaparecimento do perigo.
Cirurgia <i>Pequena</i> Incluindo extrações dentárias.	30 – 60	A cada 24 horas (cada 12 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos), durante no mínimo 1 dia, até que seja atingido o restabelecimento.
<i>Grande</i>	80 – 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas (cada 6 a 24 horas em doentes com idade inferior a 6 anos) até à cicatrização adequada da ferida, seguida de terapêutica durante, no mínimo, mais 7 dias para manter uma atividade de fator VIII de 30% a 60% (UI/dl).

Profilaxia

Para a profilaxia a longo prazo contra a hemorragia em doentes com hemofilia A grave, as doses habituais são de 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corporal, em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, podem ser necessários intervalos de dosagem mais curtos ou doses mais elevadas.

População pediátrica

Para o tratamento “on demand”, a dosagem em doentes pediátricos (0 a 18 anos de idade) não difere dos doentes adultos. Para a terapêutica profilática em doentes com idade inferior a 6 anos, são recomendadas doses de 20 a 50 UI de fator VIII por kg de peso corporal, 3 a 4 vezes por semana.