

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 IU* ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu**. Po rekonštitúcii ADVATE obsahuje približne 50 IU ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu/ml.

Účinnosť (medzinárodné jednotky, IU) sa stanovuje pomocou chromogénneho testu Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita lieku ADVATE je približne 4 520-11 300 IU/mg proteínu. Alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA)) je čistený proteín s 2332 aminokyselinami. Je produkováný rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese hamster ovary, CHO). Pripravený bez prídavku akýchkoľvek (exogénnych) ľudských alebo zvieracích proteínov v procese bunkovej kultivácie, purifikácie alebo konečnej úpravy.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,45 mmol sodíka (10 mg) v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: biely až sivobiely drobivý prášok.

Rozpúšťadlo: číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Liek ADVATE je indikovaný vo všetkých vekových skupinách.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára skúseného v liečbe hemofílie a so zabezpečenou okamžitou resuscitáciou v prípade anafylaxie.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej terapie závisí od závažnosti nedostatku faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (International Units, IU), ktoré sa vzťahujú na štandard WHO pre lieky s faktorom VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď percentuálne (v relácii k normálnej ľudskej plazme) alebo v IU (podľa medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Liečba on demand (podľa potreby)

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu plazmatického faktora VIII o 2 IU/dl. Potrebná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadovaný vzostup faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

V prípade nasledujúcich krvávacích príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku 1:

Tabuľka 1 Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch		
Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krváca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dovtedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dovtedy, kým nepominie stav ohrozenia života.
Chirurgický zákrok		
<i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba.	30 – 60	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu.
<i>Veľký</i>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôsobiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

V priebehu liečby sa odporúča primerané stanovovanie hladín plazmatického faktora VIII ako návod na určovanie podávanej dávky a frekvencie opakovaných injekcií. Predovšetkým v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné presné sledovanie substituenej terapie skúškami aktivity plazmatického faktora VIII. Reakcie jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môžu *in vivo* odlišovať a dosiahnuť odlišné hladiny obnovenia faktora VIII a preukázať rôzne polčasy.

Profylaxia

Na dlhodobú profylaxiu krvácania u pacientov s ťažkou hemofíliou A sú zvyčajné dávky 20 až 40 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch od 2 do 3 dní.

Pediatrická populácia

Dávkovanie pre liečbu on demand sa u pediatrických pacientov (0 až 18 rokov veku) nelíši od dospelých pacientov. U pacientov mladších ako 6 rokov sa na profylaktickú terapiu odporúča dávkovanie 20 až 50 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti 3 až 4-krát do týždňa.

Spôsob podávania

ADVATE sa má podávať intravenóznou cestou. V prípade, že liek nepodáva zdravotnícky pracovník je nutné jeho náležité zaškolenie.

Rýchlosť podávania sa má ustáliť podľa toho, ako to pacientovi najviac vyhovuje a smie dosiahnuť maximálne 10 ml/min.

Po rekonstitúcii je roztok číry, bezfarebný, bez cudzorodých častíc s pH medzi 6,7 až 7,3.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na proteíny myši alebo škrečka.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

U ADVATE boli hlásené reakcie z precitlivenosti alergického typu vrátane anafylaxie a prejavili sa závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením. Liek obsahuje stopy proteínov myši a škrečka. Pacienti majú byť upozornení, že ak sa vyskytnú príznaky precitlivenosti, odporúča sa používanie lieku okamžite prerušiť a kontaktovať svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o prvotných príznakoch reakcií z precitlivenosti zahŕňajúcich vyrážky, generalizovanú žihľavku, pocit tiesne na hrudníku, pískavé dýchanie, hypotenzia a anafylaxiu.

V prípade šoku má byť zavedená štandardná lekárska liečba šoku.

Inhibitory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofíliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibitory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibitory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z akéhokoľvek lieku na iný boli pozorne sledovaní na výskyt inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie s inhibítormi faktora VIII.

Komplikácie liečby súvisiace s katétrom

Ak je potrebný centrálny venózný katéter (CVK), musí sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVK vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zváženie v súvislosti s pomocnou látkou

Sodík

Tento liek obsahuje 10 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu.

Dôrazne odporúčame, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE pacientovi, zapísali názov a číslo šarže lieku, a tak sa uchovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia:

Uvedené upozornenia a opatrenia pri používaní sa týkajú detí aj dospelých.

4.5. Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s ADVATE.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie s faktorom VIII na zvieratách. Vzhľadom k zriedkavému výskytu hemofílie A u žien, nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa použitia faktora VIII počas gravidity a laktácie. Z tohto dôvodu má byť faktor VIII používaný počas gravidity a dojčenia iba v nevyhnutných prípadoch.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ADVATE nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Klinické štúdie s ADVATE zahŕňali 418 účastníkov vystavených najmenej raz lieku ADVATE hlásiacich celkovo 93 nežiaducich liekových reakcií (adverse drug reactions, ADR). ADR, ktoré sa vyskytli s najväčšou frekvenciou, boli vznik neutralizačných protilátok faktora VIII (inhibítorov), bolesť hlavy, a horúčka.

Reakcie precitlivenosti alebo alergické reakcie (ako angioedém, pálenie a pichanie v mieste infúzie, zimnica, začervenanie kože, generalizovaná žihľavka, bolesť hlavy, vyrážky, hypotenzia, letargia, nauzea, nepokoj, tachykardia, pocit tiesne na hrudníku, mravčenie, vracanie, pískavé dýchanie) boli pozorované zriedkavo, a v niektorých prípadoch sa z nich môže vyvinúť závažná anafylaxia (vrátane šoku).

Môže byť pozorovaný vznik protilátok proti proteínu myši alebo škrečka so súvisiacimi reakciami precitlivenosti.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane ADVATE, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofilie.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka 2 uvádza frekvenciu nežiaducich liekových reakcií v klinických štúdiách a v spontánne hlásených prípadoch. Táto tabuľka je podľa klasifikácie orgánových systémov MEDRA (SOC a preferovaných termínov).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
Infekcie a nákazy	Chrípka	Menej časté
	Laryngitída	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP) ^d Veľmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitída	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Nie je známe
	Precitlivenosť ^c	Nie je známe
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Závrat	Menej časté
	Porucha pamäte	Menej časté
	Synkopa	Menej časté
	Tremor	Menej časté
	Migréna	Menej časté
	Porucha chuti	Menej časté
Poruchy oka	Zápal oka	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
Poruchy ciev	Hematóm	Menej časté
	Návaly tepla	Menej časté
	Bledosť	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Menej časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Menej časté
	Nevoľnosť	Menej časté
	Vracanie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrbenie	Menej časté
	Vyrážka	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté
	Žihľavka	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté
	Periférny edém	Menej časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté
	Hrudný dyskomfort	Menej časté
	Zimnica	Menej časté
	Nezvyčajný pocit	Menej časté

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
	Hemátóm v mieste punkcie cievy	Menej časté
	Únava	Nie je známe
	Reakcia v mieste injekcie	Nie je známe
	Nevoľnosť	Nie je známe
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený počet monocytov	Menej časté
	Znížená hladina koagulačného faktora VIII ^b	Menej časté
	Znížený hematokrit	Menej časté
	Abnormálne výsledky laboratórnych testov	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Postprocedurálna komplikácia	Menej časté
	Postprocedurálne krvácanie	Menej časté
	Reakcia v mieste podania	Menej časté

- a) Vypočítané na základe celkového počtu pacientov, ktorí dostávali ADVATE (418).
- b) U jedného pacienta sa počas kontinuálnej infúzie ADVATE po operácii (pooperačné dni 10 - 14) vyskytli neočakávane znížené hladiny koagulačného faktora VIII. Hemostáza bola počas tohto obdobia stále udržiavaná a ako hladina faktora VIII, tak aj hodnoty klírensu sa vrátili na dostatočné hodnoty do 15. pooperačného dňa. Skúšky inhibítora faktora VIII uskutočnené po ukončení kontinuálnej infúzie a v závere štúdie boli negatívne.
- c) Nežiaduce reakcie vysvetlené v časti nižšie.
- d) Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

Opis vybratých nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie špecifické pre pozostatky z výrobného procesu

Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti proteínu buniek ovárií čínskeho škrečka (CHO), sa u 3 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 4 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje, ale nemal žiadne klinické príznaky. Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti myšim IgG, sa u 10 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 2 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje. Štyria z týchto pacientov hlásili jednotlivé prípady urtikárie, pruritu, vyrážky a mierne zvýšeného počtu eozinofilov v rámci opakovaných expozícií lieku v štúdií.

Precitlivenosť

Reakcie alergického typu vrátane anafylaxie, ktoré sa prejavili závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením.

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách neboli uvedené žiadne vekovo špecifické rozdiely v nežiaducich reakciách iné ako vznik inhibítorov u predtým neliečených detských pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami. ADVATE obsahuje rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog), glykoproteín ktorý je biologicky rovnocenný s glykoproteínu faktora VIII obsiahnutom v ľudskej plazme.

Alfaoktokog je glykoproteín skladajúci sa z 2332 aminokyselín s molekulárnou hmotnosťou približne 280 kD. Alfaoktokog sa pri podávaní infúziou hemofilickému pacientovi viaže na endogénny von Willebrandov faktor v pacientovom krvnom obeh. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, urýchľujúci konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a môže sa vytvoriť krvná zrazenina. Hemofília A je dedičná porucha zrážania krvi viazaná na pohlavie, spôsobená zníženými hladinami aktivity faktora VIII a má za následok profúzne krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, ktoré vzniká buď spontánne, alebo ako dôsledok úrazu alebo chirurgického zákroku. Plazmatické hladiny faktora VIII sa substitučnou liečbou zvyšujú, čo umožňuje dočasnú úpravu nedostatku faktora VIII a úpravu sklonu ku krvácaniu.

Boli sústredené údaje o vyvolaní imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s inhibítormi. V rámci čiastkovej štúdie PNP 060103 bola zdokumentovaná liečba ITI u 11 predtým neliečených pacientov (PUP). Bola vypracovaná retrospektívna hodnotiaca schéma pre 30 pediatrických pacientov s ITI (v štúdiu 060703). V rámci neintervenčného prospektívneho registra (PASS-INT-004) bola zdokumentovaná ITI u 44 pediatrických a dospelých pacientov, z ktorých 36 dokončilo liečbu ITI. Údaje ukazujú, že imunitnú toleranciu je možné dosiahnuť.

V štúdiu 060201 boli porovnávané dve dlhodobé profylaktické liečebné schémy u 53 predtým liečených osôb: farmakokinetický riadený dávkovací režim prispôbený individuálnym účastníkom (v rozsahu 20 až 80 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 72 ± 6 hodín, $n=23$) so štandardným profylaktickým dávkovacím režimom (20 až 40 IU/kg každých 48 ± 6 hodín, $n=30$). Farmakokinetický riadený dávkovací režim (podľa osobitného vzorca) bol zacielený na udržanie minimálnych hladín (tzv. trough level) faktora VIII $\geq 1\%$ v intervale medzi dávkovaním 72 hodín. Údaje z tejto štúdie ukazujú, že tieto dva profylaktické dávkovacie režimy sú porovnateľné, čo sa týka redukcie miery krvácania.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ADVATE vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII) pri „indukcii imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII), u ktorých vznikli inhibítory faktora VIII“ a „liečbe a profylaxii krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII)“. (Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Všetky farmakokinetické štúdie s ADVATE boli vykonávané u predtým liečených pacientov s ťažkou až stredne ťažkou hemofíliou A (východiskový faktor VIII $\leq 2\%$). Analýza vzoriek plazmy bola vykonávaná v centrálnom laboratóriu použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti.

Celkovo 195 pacientov s ťažkou hemofíliou A (faktor VIII na začiatku liečby < 1 %) poskytlo farmakokinetické (FK) parametre, ktoré boli začlenené do FK analytického súboru „per-protocol“. Kategórie týchto analýz pre dojčatá (1 mesiac do < 2 rokov veku), deti (2 až < 5 rokov veku), staršie deti (5 až < 12 rokov veku), mladistvých (12 až < 18 rokov veku) a dospelých (18 rokov veku a starší) boli použité na sumarizáciu FK parametrov, kde vek bol definovaný ako vek v dobe FK infúzie.

Tabuľka 3 Súhrn farmakokinetických parametrov ADVATE podľa vekovej skupiny pacientov s ťažkou hemofíliou A (faktor VIII na začiatku liečby < 1 %)					
Parameter (priemer ± štandardná odchýlka)	Dojčatá (n=5)	Deti (n=30)	Staršie deti (n=18)	Mladiství (n=33)	Dospelí (n=109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Upravené progresívne obnovenie hladiny C _{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Polčas (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximálna plazmatická koncentrácia po infúzii (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Priemerný rezidenčný čas (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distribučný objem v ustálenom stave (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klírens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^aVypočítané ako (C_{max} – faktor VIII na začiatku liečby) delené dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximálny nameraný faktor VIII po infúzii.

Bezpečnosť a hemostatická účinnosť lieku ADVATE v pediatrickej populácii sú podobné ako tieto parametre u dospelých pacientov. Upravené obnovenie a konečný polčas (t_{1/2}) boli približne o 20% nižšie u mladších detí (mladších ako 6 rokov) ako u dospelých, čo je v súlade so známym vyšším objemom plazmy na kilogram telesnej hmotnosti u mladších pacientov.

Aktuálne nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o ADVATE u predtým neliečených pacientov.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxikológie, toxicity po opakovanom podaní, lokálnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Prášok
 Manitol
 Chlorid sodný
 Histidín
 Trehalóza
 Chlorid vápenatý
 Trometamol
 Polysorbát 80
 Glutatión (redukovaný)

Rozpúšťadlo

Sterilizovaná voda na injekciu

6.2. Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii: z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Avšak chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola pri teplote 25 °C preukázaná na 3 hodiny.

V rámci času použiteľnosti sa liek môže uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. Na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného uchovávaní pri izbovej teplote. Liek sa nesmie vrátiť späť do chladničky.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Injekčnú liekovku s liekom uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

ADVATE v systéme BAXJECT III: Uzavretý blister uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú vyrobené zo skla typu I a uzatvorené chlorobutylóvými alebo brombutylóvými gumenými zátkami. Liek sa dodáva v jednej z nasledujúcich foriem:

- ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Každé balenie obsahuje injekčnú liekovku s práškom, 5 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pomôcku na rekonštitúciu (BAXJECT II).
- ADVATE v systéme BAXJECT III: Každé balenie obsahuje systém BAXJECT v uzavretom blistri (injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú zabudované v systéme na rekonštitúciu).

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ADVATE sa podáva intravenózne po rekonštitúcii lieku.

Pripravený roztok sa má skontrolovať vizuálne, či neobsahuje cudzorodé častice a či nemá zmenenú farbu.

Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Nepoužívajte zakalené roztoky alebo roztoky s usadeninami.

- Na podávanie je potrebné použiť injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.
- Použite do troch hodín po príprave.
- Po príprave liek neuchovávať v chladničke.
- Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Príprava roztoku s pomôckou BAXJECT II

- Na rekonštitúciu použite len pribalenú sterilizovanú vodu na injekciu a pomôcku na rekonštitúciu.
 - Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 - Má byť použitá aseptická technika
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte injekčnú liekovku s práškom ADVATE a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C - 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky s práškom a uzáver z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom
 4. Očistite zátky tampónmi napustenými alkoholom. Injekčné liekovky umiestnite na rovný čistý povrch.
 5. Otvorte balenie pomôcky BaxJect II odtrhnutím papierového viečka bez toho, aby ste sa dotkli vnútrajška (Obr. a). Nevyberajte pomôcku z balenia. Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 6. Otočte balenie nahor a prepichnete zátku rozpúšťadla čírym plastovým bodcom. Uchopte balenie za jeho okraj a siahnite balenie z BAXJECTu II (Obr. b). Neodstraňujte modré viečko z pomôcky BAXJECT II.
 7. Na rekonštitúciu sa má použiť len pribalená sterilizovaná voda na injekciu a pomôcka na rekonštitúciu. S BAXJECTom II pripevneným na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom obráťte systém tak, aby bola injekčná liekovka s rozpúšťadlom navrchu. Bielym plastovým bodcom prepichnete zátku prášku ADVATE. Vákuum nasaje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom ADVATE (Obr. c).
 8. Jemne rozvírte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Obr. a



Obr. b



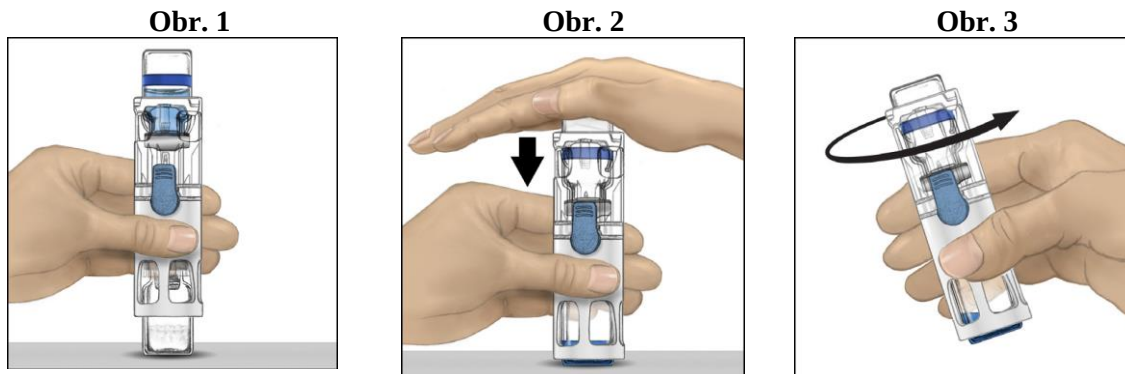
Obr. c



Príprava roztoku so systémom BAXJECT III

- Ak viečko úplne neutesňuje blister, výrobok nepoužívajte.
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte uzavretý blister (obsahuje injekčnú liekovku s práškom a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zabudované v systéme na rekonštitúciu) z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C a 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Otvorte balenie ADVATE odlepením viečka. Vyberte systém BAXJECT III z blistra.
 4. Položte liek ADVATE na rovný povrch s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom nahor (Obr. 1). Injekčná liekovka s rozpúšťadlom má modrý prúžok. Neodstraňujte modré viečko, až kým nedostanete pokyn v ďalšom kroku.

5. Jednou rukou pridržte liek ADVATE v systéme BAXJECT III, druhou rukou pevne pritlačte na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom, kým systém úplne nezaklapne a rozpúšťadlo nezačne prúdiť do injekčnej liekovky ADVATE (Obr. 2). Systém nenakláňajte, kým sa prenos nedokončí.
6. Overte, že prenos rozpúšťadla je úplný. Jemne rozvirkte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.



Podávanie

Použite aseptickú techniku

Lieky podávané parenterálne sa pred podaním musia skontrolovať, či neobsahujú pevné častice, vždy keď to roztok a obal umožní. Použitý smie byť len číry a bezfarebný roztok.

1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu II/BAXJECTu III. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu II/BAXJECTu III.
2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu.
3. Odpojte injekčnú striekačku.
4. Pripojte krídelkovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Roztok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorá pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (pozri časti 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG
 Industriestrasse 67
 A-1221 Viedeň
 Rakúsko
 medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. marec 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 IU* ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu**. Po rekonštitúcii ADVATE obsahuje približne 100 IU ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu/ml.

Účinnosť (medzinárodné jednotky, IU) sa stanovuje pomocou chromogénneho testu Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita lieku ADVATE je približne 4 520-11 300 IU/mg proteínu. Alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA)) je čistený proteín s 2332 aminokyselinami. Je produkováný rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese hamster ovary, CHO). Pripravený bez prídavku akýchkoľvek (exogénnych) ľudských alebo zvieracích proteínov v procese bunkovej kultivácie, purifikácie alebo konečnej úpravy.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,45 mmol sodíka (10 mg) v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: biely až sivobiely drobný prášok.

Rozpúšťadlo: číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Liek ADVATE je indikovaný vo všetkých vekových skupinách.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára skúseného v liečbe hemofílie a so zabezpečenou okamžitou resuscitáciou v prípade anafylaxie.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej terapie závisí od závažnosti nedostatku faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (International Units, IU), ktoré sa vzťahujú na štandard WHO pre lieky s faktorom VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď percentuálne (v relácii k normálnej ľudskej plazme) alebo v IU (podľa medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Liečba on demand (podľa potreby)

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu plazmatického faktora VIII o 2 IU/dl. Potrebná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadovaný vzostup faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku 1:

Tabuľka 1 Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch		
Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krvácajúca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dovtedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dovtedy, kým nepominie stav ohrozenia života.
Chirurgický zákrok		
<i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba.	30 – 60	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu.
<i>Veľký</i>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôbiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

V priebehu liečby sa odporúča primerané stanovovanie hladín plazmatického faktora VIII ako návod na určovanie podávanej dávky a frekvencie opakovaných injekcií. Predovšetkým v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné presné sledovanie substitučnej terapie skúškami aktivity plazmatického faktora VIII. Reakcie jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môžu *in vivo* odlišovať a dosiahnuť odlišné hladiny obnovenia faktora VIII a preukázať rôzne polčasy.

Profylaxia

Na dlhodobú profylaxiu krvácania u pacientov s ťažkou hemofíliou A sú zvyčajné dávky 20 až 40 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch od 2 do 3 dní.

Pediatrická populácia

Dávkovanie pre liečbu on demand sa u pediatrických pacientov (0 až 18 rokov veku) nelíši od dospelých pacientov. U pacientov mladších ako 6 rokov sa na profylaktickú terapiu odporúča dávkovanie 20 až 50 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti 3 až 4-krát do týždňa.

Spôsob podávania

ADVATE sa má podávať intravenóznou cestou. V prípade, že liek nepodáva zdravotnícky pracovník je nutné jeho náležité zaškolenie.

Rýchlosť podávania sa má ustáliť podľa toho, ako to pacientovi najviac vyhovuje a smie dosiahnuť maximálne 10 ml/min.

Po rekonštitúcii je roztok číry, bezfarebný, bez cudzorodých častíc s pH medzi 6,7 až 7,3.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na proteíny myši alebo škrečka.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

U ADVATE boli hlásené reakcie z precitlivenosti alergického typu vrátane anafylaxie a prejavili sa závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením. Liek obsahuje stopy proteínov myši a škrečka. Pacienti majú byť upozornení, že ak sa vyskytnú príznaky precitlivenosti, odporúča sa používanie lieku okamžite prerušiť a kontaktovať svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o prvotných príznakoch reakcií z precitlivenosti zahŕňajúcich vyrážky, generalizovanú žihľavku, pocit tiesne na hrudníku, pískavé dýchanie, hypotenzia a anafylaxiu.

V prípade šoku má byť zavedená štandardná lekárska liečba šoku.

Inhibitory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofíliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibitory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibitory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z akéhokoľvek lieku na iný boli pozorne sledovaní na výskyt inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie s inhibítormi faktora VIII.

Komplikácie liečby súvisiace s katétrom

Ak je potrebný centrálny venózný katéter (CVK), musí sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVK vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zváženie v súvislosti s pomocnou látkou

Sodík

Tento liek obsahuje 10 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu.

Dôrazne odporúčame, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE pacientovi, zapísali názov a číslo šarže lieku, a tak sa uchovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia:

Uvedené upozornenia a opatrenia pri používaní sa týkajú detí aj dospelých.

4.5. Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s ADVATE.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie s faktorom VIII na zvieratách. Vzhľadom k zriedkavému výskytu hemofílie A u žien, nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa použitia faktora VIII počas gravidity a laktácie. Z tohto dôvodu má byť faktor VIII používaný počas gravidity a dojčenia iba v nevyhnutných prípadoch.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ADVATE nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Klinické štúdie s ADVATE zahŕňali 418 účastníkov vystavených najmenej raz lieku ADVATE hlásiacich celkovo 93 nežiaducich liekových reakcií (adverse drug reactions, ADR). ADR, ktoré sa vyskytli s najväčšou frekvenciou, boli vznik neutralizačných protilátok faktora VIII (inhibítorov), bolesť hlavy, a horúčka.

Reakcie precitlivenosti alebo alergické reakcie (ako angioedém, pálenie a pichanie v mieste infúzie, zimnica, začervenanie kože, generalizovaná žihľavka, bolesť hlavy, vyrážky, hypotenzia, letargia, nauzea, nepokoj, tachykardia, pocit tiesne na hrudníku, mravčenie, vracanie, pískavé dýchanie) boli pozorované zriedkavo, a v niektorých prípadoch sa z nich môže vyvinúť závažná anafylaxia (vrátane šoku).

Môže byť pozorovaný vznik protilátok proti proteínu myši alebo škrečka so súvisiacimi reakciami precitlivenosti.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane ADVATE, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofilie.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka 2 uvádza frekvenciu nežiaducich liekových reakcií v klinických štúdiách a v spontánne hlásených prípadoch. Táto tabuľka je podľa klasifikácie orgánových systémov MEDRA (SOC a preferovaných termínov).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
Infekcie a nákazy	Chríпка	Menej časté
	Laryngitída	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP) ^d Veľmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitída	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Nie je známe
	Precitlivenosť ^c	Nie je známe
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Závrat	Menej časté
	Porucha pamäte	Menej časté
	Synkopa	Menej časté
	Tremor	Menej časté
	Migréna	Menej časté
	Porucha chuti	Menej časté
Poruchy oka	Zápal oka	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
Poruchy ciev	Hematóm	Menej časté
	Návaly tepla	Menej časté
	Bledosť	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Menej časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Menej časté
	Nevoľnosť	Menej časté
	Vracanie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrbenie	Menej časté
	Vyrážka	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté
	Žihľavka	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté
	Periférny edém	Menej časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté
	Hrudný dyskomfort	Menej časté
	Zimnica	Menej časté
	Nezvyčajný pocit	Menej časté

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
	Hemátóm v mieste punkcie cievy	Menej časté
	Únava	Nie je známe
	Reakcia v mieste injekcie	Nie je známe
	Nevoľnosť	Nie je známe
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený počet monocytov	Menej časté
	Znížená hladina koagulačného faktora VIII ^b	Menej časté
	Znížený hematokrit	Menej časté
	Abnormálne výsledky laboratórných testov	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Postprocedurálna komplikácia	Menej časté
	Postprocedurálne krvácanie	Menej časté
	Reakcia v mieste podania	Menej časté

- a) Vypočítané na základe celkového počtu pacientov, ktorí dostávali ADVATE (418).
- b) U jedného pacienta sa počas kontinuálnej infúzie ADVATE po operácii (pooperačné dni 10 - 14) vyskytli neočakávane znížené hladiny koagulačného faktora VIII. Hemostáza bola počas tohto obdobia stále udržiavaná a ako hladina faktora VIII, tak aj hodnoty klírensu sa vrátili na dostatočné hodnoty do 15. pooperačného dňa. Skúšky inhibítora faktora VIII uskutočnené po ukončení kontinuálnej infúzie a v závere štúdie boli negatívne.
- c) Nežiaduce reakcie vysvetlené v časti nižšie.
- d) Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

Opis vybratých nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie špecifické pre pozostatky z výrobného procesu

Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti proteínu buniek ovárií čínskeho škrečka (CHO), sa u 3 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 4 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje, ale nemal žiadne klinické príznaky. Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti myšim IgG, sa u 10 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 2 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje. Štyria z týchto pacientov hlásili jednotlivé prípady urtikárie, pruritu, vyrážky a mierne zvýšeného počtu eozinofilov v rámci opakovaných expozícií lieku v štúdií.

Precitlivenosť

Reakcie alergického typu vrátane anafylaxie, ktoré sa prejavili závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením.

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách neboli uvedené žiadne vekovo špecifické rozdiely v nežiaducich reakciách iné ako vznik inhibítorov u predtým neliečených detských pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami. ADVATE obsahuje rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog), glykoproteín ktorý je biologicky rovnocenný s glykoproteínu faktora VIII obsiahnutom v ľudskej plazme.

Alfaoktokog je glykoproteín skladajúci sa z 2332 aminokyselín s molekulárnou hmotnosťou približne 280 kD. Alfaoktokog sa pri podávaní infúziou hemofilickému pacientovi viaže na endogénny von Willebrandov faktor v pacientovom krvnom obeh. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, urýchľujúci konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a môže sa vytvoriť krvná zrazenina. Hemofília A je dedičná porucha zrážania krvi viazaná na pohlavie, spôsobená zníženými hladinami aktivity faktora VIII a má za následok profúzne krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, ktoré vzniká buď spontánne, alebo ako dôsledok úrazu alebo chirurgického zákroku. Plazmatické hladiny faktora VIII sa substitučnou liečbou zvyšujú, čo umožňuje dočasnú úpravu nedostatku faktora VIII a úpravu sklonu ku krvácaniu.

Boli sústredené údaje o vyvolaní imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s inhibítormi. V rámci čiastkovej štúdie PNP 060103 bola zdokumentovaná liečba ITI u 11 predtým neliečených pacientov (PUP). Bola vypracovaná retrospektívna hodnotiacia schéma pre 30 pediatrických pacientov s ITI (v štúdiu 060703). V rámci neintervenčného prospektívneho registra (PASS-INT-004) bola zdokumentovaná ITI u 44 pediatrických a dospelých pacientov, z ktorých 36 dokončilo liečbu ITI. Údaje ukazujú, že imunitnú toleranciu je možné dosiahnuť.

V štúdiu 060201 boli porovnávané dve dlhodobé profylaktické liečebné schémy u 53 predtým liečených osôb: farmakokinetický riadený dávkovací režim prispôbený individuálnym účastníkom (v rozsahu 20 až 80 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 72 ± 6 hodín, $n=23$) so štandardným profylaktickým dávkovacím režimom (20 až 40 IU/kg každých 48 ± 6 hodín, $n=30$). Farmakokinetický riadený dávkovací režim (podľa osobitného vzorca) bol zacielený na udržanie minimálnych hladín (tzv. trough level) faktora VIII $\geq 1\%$ v intervale medzi dávkovaním 72 hodín. Údaje z tejto štúdie ukazujú, že tieto dva profylaktické dávkovacie režimy sú porovnateľné, čo sa týka redukcie miery krvácania.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ADVATE vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII) pri „indukcii imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII), u ktorých vznikli inhibítory faktora VIII“ a „liečbe a profylaxii krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII)“. (Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Všetky farmakokinetické štúdie s ADVATE boli vykonávané u predtým liečených pacientov s ťažkou až stredne ťažkou hemofíliou A (východiskový faktor VIII $\leq 2\%$). Analýza vzoriek plazmy bola vykonávaná v centrálnom laboratóriu použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti.

Celkovo 195 pacientov s ťažkou hemofíliou A (faktor VIII na začiatku liečby $< 1\%$) poskytlo farmakokinetické (FK) parametre, ktoré boli začlenené do FK analytického súboru „per-protocol“. Kategórie týchto analýz pre dojčatá (1 mesiac do < 2 rokov veku), deti (2 až < 5 rokov veku), staršie deti (5 až < 12 rokov veku), mladistvých (12 až < 18 rokov veku) a dospelých (18 rokov veku a starší) boli použité na sumarizáciu FK parametrov, kde vek bol definovaný ako vek v dobe FK infúzie.

Tabuľka 3 Súhrn farmakokinetických parametrov ADVATE podľa vekovej skupiny pacientov s ťažkou hemofíliou A (faktor VIII na začiatku liečby < 1 %)					
Parameter (priemer ± štandardná odchýlka)	Dojčatá (n=5)	Deti (n=30)	Staršie deti (n=18)	Mladiství (n=33)	Dospelí (n=109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Upravené progresívne obnovenie hladiny Cmax (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Polčas (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximálna plazmatická koncentrácia po infúzii (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Priemerný rezidenčný čas (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distribučný objem v ustálenom stave (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klírens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Vypočítané ako (Cmax – faktor VIII na začiatku liečby) delené dávkou v IU/kg, kde Cmax je maximálny nameraný faktor VIII po infúzii.

Bezpečnosť a hemostatická účinnosť lieku ADVATE v pediatrickej populácii sú podobné ako tieto parametre u dospelých pacientov. Upravené obnovenie a konečný polčas ($t_{1/2}$) boli približne o 20% nižšie u mladších detí (mladších ako 6 rokov) ako u dospelých, čo je v súlade so známym vyšším objemom plazmy na kilogram telesnej hmotnosti u mladších pacientov.

Aktuálne nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o ADVATE u predtým neliečených pacientov.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxikológie, toxicity po opakovanom podaní, lokálnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Prášok

Manitol

Chlorid sodný

Histidín

Trehalóza

Chlorid vápenatý

Trometamol

Polysorbát 80

Glutatión (redukovaný)

Rozpúšťadlo

Sterilizovaná voda na injekciu

6.2. Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii: z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Avšak chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola pri teplote 25 °C preukázaná na 3 hodiny.

V rámci času použiteľnosti sa liek môže uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. Na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného uchovávaní pri izbovej teplote. Liek sa nesmie vrátiť späť do chladničky.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Injekčnú liekovku s liekom uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

ADVATE v systéme BAXJECT III: Uzavretý blister uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú vyrobené zo skla typu I a uzatvorené chlorobutylóvými alebo brombutylóvými gumenými zátkami. Liek sa dodáva v jednej z nasledujúcich foriem:

- ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Každé balenie obsahuje injekčnú liekovku s práškom, 5 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pomôcku na rekonštitúciu (BAXJECT II).
- ADVATE v systéme BAXJECT III: Každé balenie obsahuje systém BAXJECT v uzavretom blistri (injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú zabudované v systéme na rekonštitúciu).

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ADVATE sa podáva intravenózne po rekonštitúcii lieku.

Prípravený roztok sa má skontrolovať vizuálne, či neobsahuje cudzorodé častice a či nemá zmenenú farbu.

Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

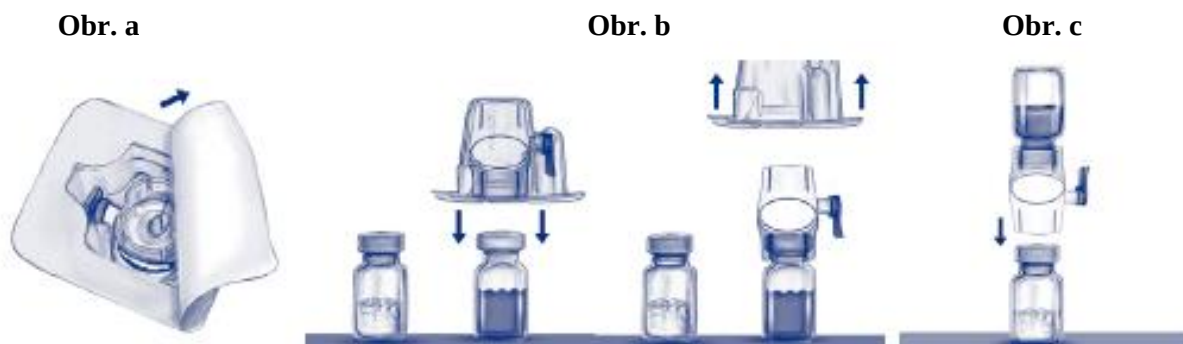
Nepoužívajte zakalené roztoky alebo roztoky s usadeninami.

- Na podávanie je potrebné použiť injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.
- Použite do troch hodín po príprave.
- Po príprave liek neuchovávať v chladničke.
- Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Príprava roztoku s pomôckou BAXJECT II

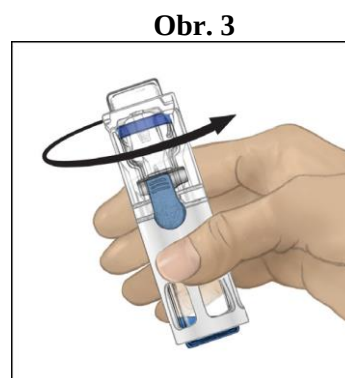
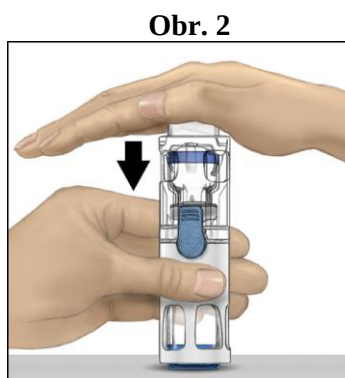
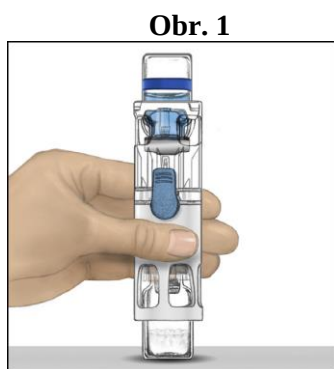
- Na rekonštitúciu použite len pribalenú sterilizovanú vodu na injekciu a pomôcku na rekonštitúciu.
- Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.

- Má byť použitá aseptická technika
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte injekčnú liekovku s práškom ADVATE a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C - 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky s práškom a uzáver z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom
 4. Očistite zátky tampónmi napustenými alkoholom. Injekčné liekovky umiestnite na rovný čistý povrch.
 5. Otvorte balenie pomôcky BaxJect II odtrhnutím papierového viečka bez toho, aby ste sa dotkli vnútrajška (Obr. a). Nevyberajte pomôcku z balenia. Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 6. Otočte balenie nahor a prepichnete zátku rozpúšťadla čírym plastovým bodcom. Uchopte balenie za jeho okraj a stiahnite balenie z BAXJECTu II (Obr. b). Neodstraňujte modré viečko z pomôcky BAXJECT II.
 7. Na rekonštitúciu sa má použiť len pribalená sterilizovaná voda na injekciu a pomôcka na rekonštitúciu. S BAXJECTom II pripevneným na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom obráťte systém tak, aby bola injekčná liekovka s rozpúšťadlom navrchu. Bielym plastovým bodcom prepichnete zátku prášku ADVATE. Vákuum nasaje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom ADVATE (Obr. c).
 8. Jemne rozvirkte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.



Príprava roztoku so systémom BAXJECT III

- Ak viečko úplne neutesňuje blister, výrobok nepoužívajte.
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte uzavretý blister (obsahuje injekčnú liekovku s práškom a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zabudované v systéme na rekonštitúciu) z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C a 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Otvorte balenie ADVATE odlepením viečka. Vyberte systém BAXJECT III z blistra.
 4. Položte liek ADVATE na rovný povrch s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom nahor (Obr. 1). Injekčná liekovka s rozpúšťadlom má modrý prúžok. Neodstraňujte modré viečko, až kým nedostanete pokyn v ďalšom kroku.
 5. Jednou rukou pridržiňte liek ADVATE v systéme BAXJECT III, druhou rukou pevne pritlačte na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom, kým systém úplne nezaklapne a rozpúšťadlo nezačne prúdiť do injekčnej liekovky ADVATE (Obr. 2). Systém nenakláňajte, kým sa prenos nedokončí.
 6. Overte, že prenos rozpúšťadla je úplný. Jemne rozvirkte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.



Podávanie

Použite aseptickú techniku

Lieky podávané parenterálne sa pred podaním musia skontrolovať, či neobsahujú pevné častičky, vždy keď to roztok a obal umožní. Použitý smie byť len číry a bezfarebný roztok.

1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu II/BAXJECTu III. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu II/BAXJECTu III.
2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu.
3. Odpojte injekčnú striekačku.
4. Pripojte krídelkovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Roztok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorá pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (pozri časti 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viedeň
Rakúsko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. marec 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1000 IU* ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu**. Po rekonštitúcii ADVATE obsahuje približne 200 IU ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu/ml.

Účinnosť (medzinárodné jednotky, IU) sa stanovuje pomocou chromogénneho testu Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita lieku ADVATE je približne 4 520-11 300 IU/mg proteínu. Alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA)) je čistený proteín s 2332 aminokyselinami. Je produkován rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese hamster ovary, CHO). Pripravený bez prídavku akýchkoľvek (exogénnych) ľudských alebo zvieracích proteínov v procese bunkovej kultivácie, purifikácie alebo konečnej úpravy.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,45 mmol sodíka (10 mg) v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: biely až sivobiely drobný prášok.

Rozpúšťadlo: číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Liek ADVATE je indikovaný vo všetkých vekových skupinách.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára skúseného v liečbe hemofílie a so zabezpečenou okamžitou resuscitáciou v prípade anafylaxie.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej terapie závisí od závažnosti nedostatku faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (International Units, IU), ktoré sa vzťahujú na štandard WHO pre lieky s faktorom VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď percentuálne (v relácii k normálnej ľudskej plazme) alebo v IU (podľa medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Liečba on demand (podľa potreby)

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu plazmatického faktora VIII o 2 IU/dl. Potrebná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadovaný vzostup faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku 1:

Tabuľka 1 Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch		
Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krvácajúca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dovtedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dovtedy, kým nepominie stav ohrozenia života.
Chirurgický zákrok		
<i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba.	30 – 60	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu.
<i>Veľký</i>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôbiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

V priebehu liečby sa odporúča primerané stanovovanie hladín plazmatického faktora VIII ako návod na určovanie podávanej dávky a frekvencie opakovaných injekcií. Predovšetkým v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné presné sledovanie substitučnej terapie skúškami aktivity plazmatického faktora VIII. Reakcie jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môžu *in vivo* odlišovať a dosiahnuť odlišné hladiny obnovenia faktora VIII a preukázať rôzne polčasy.

Profylaxia

Na dlhodobú profylaxiu krvácania u pacientov s ťažkou hemofíliou A sú zvyčajné dávky 20 až 40 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch od 2 do 3 dní.

Pediatrická populácia

Dávkovanie pre liečbu on demand sa u pediatrických pacientov (0 až 18 rokov veku) nelíši od dospelých pacientov. U pacientov mladších ako 6 rokov sa na profylaktickú terapiu odporúča dávkovanie 20 až 50 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti 3 až 4-krát do týždňa.

Spôsob podávania

ADVATE sa má podávať intravenóznou cestou. V prípade, že liek nepodáva zdravotnícky pracovník je nutné jeho náležité zaškolenie.

Rýchlosť podávania sa má ustáliť podľa toho, ako to pacientovi najviac vyhovuje a smie dosiahnuť maximálne 10 ml/min.

Po rekonštitúcii je roztok číry, bezfarebný, bez cudzorodých častíc s pH medzi 6,7 až 7,3.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na proteíny myši alebo škrečka.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

U ADVATE boli hlásené reakcie z precitlivenosti alergického typu vrátane anafylaxie a prejavili sa závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením. Liek obsahuje stopy proteínov myši a škrečka. Pacienti majú byť upozornení, že ak sa vyskytnú príznaky precitlivenosti, odporúča sa používanie lieku okamžite prerušiť a kontaktovať svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o prvotných príznakoch reakcií z precitlivenosti zahŕňajúcich vyrážky, generalizovanú žihľavku, pocit tiesne na hrudníku, pískavé dýchanie, hypotenzia a anafylaxiu.

V prípade šoku má byť zavedená štandardná lekárska liečba šoku.

Inhibitory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofíliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibitory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibitory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z akéhokoľvek lieku na iný boli pozorne sledovaní na výskyt inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie s inhibítormi faktora VIII.

Komplikácie liečby súvisiace s katétrom

Ak je potrebný centrálny venózný katéter (CVK), musí sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVK vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zváženie v súvislosti s pomocnou látkou

Sodík

Tento liek obsahuje 10 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu.

Dôrazne odporúčame, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE pacientovi, zapísali názov a číslo šarže lieku, a tak sa uchovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia:

Uvedené upozornenia a opatrenia pri používaní sa týkajú detí aj dospelých.

4.5. Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s ADVATE.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie s faktorom VIII na zvieratách. Vzhľadom k zriedkavému výskytu hemofílie A u žien, nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa použitia faktora VIII počas gravidity a laktácie. Z tohto dôvodu má byť faktor VIII používaný počas gravidity a dojčenia iba v nevyhnutných prípadoch.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ADVATE nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Klinické štúdie s ADVATE zahŕňali 418 účastníkov vystavených najmenej raz lieku ADVATE hlásiacich celkovo 93 nežiaducich liekových reakcií (adverse drug reactions, ADR). ADR, ktoré sa vyskytli s najväčšou frekvenciou, boli vznik neutralizačných protilátok faktora VIII (inhibítorov), bolesť hlavy, a horúčka.

Reakcie precitlivenosti alebo alergické reakcie (ako angioedém, pálenie a pichanie v mieste infúzie, zimnica, začervenanie kože, generalizovaná žihľavka, bolesť hlavy, vyrážky, hypotenzia, letargia, nauzea, nepokoj, tachykardia, pocit tiesne na hrudníku, mravčenie, vracanie, pískavé dýchanie) boli pozorované zriedkavo, a v niektorých prípadoch sa z nich môže vyvinúť závažná anafylaxia (vrátane šoku).

Môže byť pozorovaný vznik protilátok proti proteínu myši alebo škrečka so súvisiacimi reakciami precitlivenosti.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane ADVATE, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofilie.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka 2 uvádza frekvenciu nežiaducich liekových reakcií v klinických štúdiách a v spontánne hlásených prípadoch. Táto tabuľka je podľa klasifikácie orgánových systémov MEDRA (SOC a preferovaných termínov).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
Infekcie a nákazy	Chríпка	Menej časté
	Laryngitída	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP) ^d Veľmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitída	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Nie je známe
	Precitlivenosť ^c	Nie je známe
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Závrat	Menej časté
	Porucha pamäte	Menej časté
	Synkopa	Menej časté
	Tremor	Menej časté
	Migréna	Menej časté
	Porucha chuti	Menej časté
Poruchy oka	Zápal oka	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
Poruchy ciev	Hematóm	Menej časté
	Návaly tepla	Menej časté
	Bledosť	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Menej časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Menej časté
	Nevoľnosť	Menej časté
	Vracanie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrbenie	Menej časté
	Vyrážka	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté
	Žihľavka	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté
	Periférny edém	Menej časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté
	Hrudný dyskomfort	Menej časté
	Zimnica	Menej časté
	Nezvyčajný pocit	Menej časté

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
	Hemátóm v mieste punkcie cievy	Menej časté
	Únava	Nie je známe
	Reakcia v mieste injekcie	Nie je známe
	Nevoľnosť	Nie je známe
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený počet monocytov	Menej časté
	Znížená hladina koagulačného faktora VIII ^b	Menej časté
	Znížený hematokrit	Menej časté
	Abnormálne výsledky laboratórných testov	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Postprocedurálna komplikácia	Menej časté
	Postprocedurálne krvácanie	Menej časté
	Reakcia v mieste podania	Menej časté

- a) Vypočítané na základe celkového počtu pacientov, ktorí dostávali ADVATE (418).
- b) U jedného pacienta sa počas kontinuálnej infúzie ADVATE po operácii (pooperačné dni 10 - 14) vyskytli neočakávane znížené hladiny koagulačného faktora VIII. Hemostáza bola počas tohto obdobia stále udržiavaná a ako hladina faktora VIII, tak aj hodnoty klírensu sa vrátili na dostatočné hodnoty do 15. pooperačného dňa. Skúšky inhibítora faktora VIII uskutočnené po ukončení kontinuálnej infúzie a v závere štúdie boli negatívne.
- c) Nežiaduce reakcie vysvetlené v časti nižšie.
- d) Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

Opis vybratých nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie špecifické pre pozostatky z výrobného procesu

Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti proteínu buniek ovárií čínskeho škrečka (CHO), sa u 3 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 4 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje, ale nemal žiadne klinické príznaky. Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti myšim IgG, sa u 10 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 2 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje. Štyria z týchto pacientov hlásili jednotlivé prípady urtikárie, pruritu, vyrážky a mierne zvýšeného počtu eozinofilov v rámci opakovaných expozícií lieku v štúdií.

Precitlivenosť

Reakcie alergického typu vrátane anafylaxie, ktoré sa prejavili závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením.

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách neboli uvedené žiadne vekovo špecifické rozdiely v nežiaducich reakciách iné ako vznik inhibítorov u predtým neliečených detských pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami. ADVATE obsahuje rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog), glykoproteín ktorý je biologicky rovnocenný s glykoproteínu faktora VIII obsiahnutom v ľudskej plazme.

Alfaoktokog je glykoproteín skladajúci sa z 2332 aminokyselín s molekulárnou hmotnosťou približne 280 kD. Alfaoktokog sa pri podávaní infúziou hemofilickému pacientovi viaže na endogénny von Willebrandov faktor v pacientovom krvnom obeh. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, urýchľujúci konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a môže sa vytvoriť krvná zrazenina. Hemofília A je dedičná porucha zrážania krvi viazaná na pohlavie, spôsobená zníženými hladinami aktivity faktora VIII a má za následok profúzne krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, ktoré vzniká buď spontánne, alebo ako dôsledok úrazu alebo chirurgického zákroku. Plazmatické hladiny faktora VIII sa substitučnou liečbou zvyšujú, čo umožňuje dočasnú úpravu nedostatku faktora VIII a úpravu sklonu ku krvácaniu.

Boli sústredené údaje o vyvolaní imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s inhibítormi. V rámci čiastkovej štúdie PNP 060103 bola zdokumentovaná liečba ITI u 11 predtým neliečených pacientov (PUP). Bola vypracovaná retrospektívna hodnotiaca schéma pre 30 pediatrických pacientov s ITI (v štúdiu 060703). V rámci neintervenčného prospektívneho registra (PASS-INT-004) bola zdokumentovaná ITI u 44 pediatrických a dospelých pacientov, z ktorých 36 dokončilo liečbu ITI. Údaje ukazujú, že imunitnú toleranciu je možné dosiahnuť.

V štúdiu 060201 boli porovnávané dve dlhodobé profylaktické liečebné schémy u 53 predtým liečených osôb: farmakokinetický riadený dávkovací režim prispôbený individuálnym účastníkom (v rozsahu 20 až 80 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 72 ± 6 hodín, $n=23$) so štandardným profylaktickým dávkovacím režimom (20 až 40 IU/kg každých 48 ± 6 hodín, $n=30$). Farmakokinetický riadený dávkovací režim (podľa osobitného vzorca) bol zacielený na udržanie minimálnych hladín (tzv. trough level) faktora VIII $\geq 1\%$ v intervale medzi dávkovaním 72 hodín. Údaje z tejto štúdie ukazujú, že tieto dva profylaktické dávkovacie režimy sú porovnateľné, čo sa týka redukcie miery krvácania.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ADVATE vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII) pri „indukcii imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII), u ktorých vznikli inhibítory faktora VIII“ a „liečbe a profylaxii krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII)“. (Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Všetky farmakokinetické štúdie s ADVATE boli vykonávané u predtým liečených pacientov s ťažkou až stredne ťažkou hemofíliou A (východiskový faktor VIII $\leq 2\%$). Analýza vzoriek plazmy bola vykonávaná v centrálnom laboratóriu použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti.

Celkovo 195 pacientov s ťažkou hemofíliou A (faktor VIII na začiatku liečby $< 1\%$) poskytlo farmakokinetické (FK) parametre, ktoré boli začlenené do FK analytického súboru „per-protocol“. Kategórie týchto analýz pre dojčatá (1 mesiac do < 2 rokov veku), deti (2 až < 5 rokov veku), staršie deti (5 až < 12 rokov veku), mladistvých (12 až < 18 rokov veku) a dospelých (18 rokov veku a starší) boli použité na sumarizáciu FK parametrov, kde vek bol definovaný ako vek v dobe FK infúzie.

Tabuľka 3 Súhrn farmakokinetických parametrov ADVATE podľa vekovej skupiny pacientov s ťažkou hemofíliou A (faktor VIII na začiatku liečby < 1 %)					
Parameter (priemer ± štandardná odchýlka)	Dojčatá (n=5)	Deti (n=30)	Staršie deti (n=18)	Mladiství (n=33)	Dospelí (n=109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Upravené progresívne obnovenie hladiny Cmax (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Polčas (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximálna plazmatická koncentrácia po infúzii (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Priemerný rezidenčný čas (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distribučný objem v ustálenom stave (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klírens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Vypočítané ako (Cmax – faktor VIII na začiatku liečby) delené dávkou v IU/kg, kde Cmax je maximálny nameraný faktor VIII po infúzii.

Bezpečnosť a hemostatická účinnosť lieku ADVATE v pediatrickej populácii sú podobné ako tieto parametre u dospelých pacientov. Upravené obnovenie a konečný polčas ($t_{1/2}$) boli približne o 20% nižšie u mladších detí (mladších ako 6 rokov) ako u dospelých, čo je v súlade so známym vyšším objemom plazmy na kilogram telesnej hmotnosti u mladších pacientov.

Aktuálne nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o ADVATE u predtým neliečených pacientov.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxikológie, toxicity po opakovanom podaní, lokálnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Prášok

Manitol

Chlorid sodný

Histidín

Trehalóza

Chlorid vápenatý

Trometamol

Polysorbát 80

Glutatión (redukovaný)

Rozpúšťadlo

Sterilizovaná voda na injekciu

6.2. Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii: z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Avšak chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola pri teplote 25 °C preukázaná na 3 hodiny.

V rámci času použiteľnosti sa liek môže uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. Na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného uchovávaní pri izbovej teplote. Liek sa nesmie vrátiť späť do chladničky.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Injekčnú liekovku s liekom uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

ADVATE v systéme BAXJECT III: Uzavretý blister uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú vyrobené zo skla typu I a uzatvorené chlorobutylóvými alebo brombutylóvými gumenými zátkami. Liek sa dodáva v jednej z nasledujúcich foriem:

- ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Každé balenie obsahuje injekčnú liekovku s práškom, 5 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pomôcku na rekonštitúciu (BAXJECT II).
- ADVATE v systéme BAXJECT III: Každé balenie obsahuje systém BAXJECT v uzavretom blistri (injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú zabudované v systéme na rekonštitúciu).

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ADVATE sa podáva intravenózne po rekonštitúcii lieku.

Prípravený roztok sa má skontrolovať vizuálne, či neobsahuje cudzorodé častice a či nemá zmenenú farbu.

Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Nepoužívajte zakalené roztoky alebo roztoky s usadeninami.

- Na podávanie je potrebné použiť injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.
- Použite do troch hodín po príprave.
- Po príprave liek neuchovávať v chladničke.
- Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Príprava roztoku s pomôckou BAXJECT II

- Na rekonštitúciu použite len pribalenú sterilizovanú vodu na injekciu a pomôcku na rekonštitúciu.

- Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 - Má byť použitá aseptická technika
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte injekčnú liekovku s práškom ADVATE a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C - 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky s práškom a uzáver z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom
 4. Očistite zátky tampónmi napustenými alkoholom. Injekčné liekovky umiestnite na rovný čistý povrch.
 5. Otvorte balenie pomôcky BaxJect II odtrhnutím papierového viečka bez toho, aby ste sa dotkli vnútrajška (Obr. a). Nevyberajte pomôcku z balenia. Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 6. Otočte balenie nahor a prepichnete zátku rozpúšťadla čírym plastovým bodcom. Uchopte balenie za jeho okraj a stiahnite balenie z BAXJECTu II (Obr. b). Neodstraňujte modré viečko z pomôcky BAXJECT II.
 7. Na rekonštitúciu sa má použiť len pribalená sterilizovaná voda na injekciu a pomôcka na rekonštitúciu. S BAXJECTom II pripevneným na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom obráťte systém tak, aby bola injekčná liekovka s rozpúšťadlom navrchu. Bielym plastovým bodcom prepichnete zátku prášku ADVATE. Vákuum nasaje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom ADVATE (Obr. c).
 8. Jemne rozvίrte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Obr. a



Obr. b



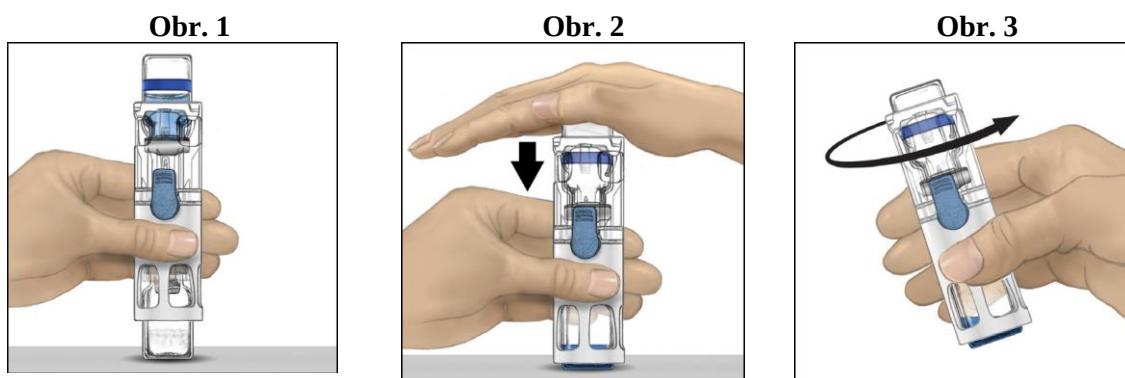
Obr. c



Príprava roztoku so systémom BAXJECT III

- Ak viečko úplne neutesňuje blister, výrobok nepoužívajte.
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte uzavretý blister (obsahuje injekčnú liekovku s práškom a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zabudované v systéme na rekonštitúciu) z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C a 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Otvorte balenie ADVATE odlepením viečka. Vyberte systém BAXJECT III z blistra.
 4. Položte liek ADVATE na rovný povrch s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom nahor (Obr. 1). Injekčná liekovka s rozpúšťadlom má modrý prúžok. Neodstraňujte modré viečko, až kým nedostanete pokyn v ďalšom kroku.
 5. Jednou rukou pridržte liek ADVATE v systéme BAXJECT III, druhou rukou pevne pritlačte na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom, kým systém úplne nezaklapne a rozpúšťadlo nezačne prúdiť do injekčnej liekovky ADVATE (Obr. 2). Systém nenakláňajte, kým sa prenos nedokončí.
 6. Overte, že prenos rozpúšťadla je úplný. Jemne rozvίrte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter

pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.



Podávanie

Použite aseptickú techniku

Lieky podávané parenterálne sa pred podaním musia skontrolovať, či neobsahujú pevné čiastočky, vždy keď to roztok a obal umožní. Použitý smie byť len číry a bezfarebný roztok.

1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu II/BAXJECTu III. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu II/BAXJECTu III.
2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu.
3. Odpojte injekčnú striekačku.
4. Pripojte krídelkovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Roztok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorá pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (pozri časti 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viedeň
Rakúsko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. marec 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1500 IU* ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu**. Po rekonštitúcii ADVATE obsahuje približne 300 IU ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu/ml.

Účinnosť (medzinárodné jednotky, IU) sa stanovuje pomocou chromogénneho testu Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita lieku ADVATE je približne 4 520-11 300 IU/mg proteínu. Alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA)) je čistený proteín s 2332 aminokyselinami. Je produkováný rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese hamster ovary, CHO). Pripravený bez prídavku akýchkoľvek (exogénnych) ľudských alebo zvieracích proteínov v procese bunkovej kultivácie, purifikácie alebo konečnej úpravy.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,45 mmol sodíka (10 mg) v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: biely až sivobiely drobný prášok.

Rozpúšťadlo: číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Liek ADVATE je indikovaný vo všetkých vekových skupinách.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára skúseného v liečbe hemofílie a so zabezpečenou okamžitou resuscitáciou v prípade anafylaxie.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej terapie závisí od závažnosti nedostatku faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (International Units, IU), ktoré sa vzťahujú na štandard WHO pre lieky s faktorom VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď percentuálne (v relácii k normálnej ľudskej plazme) alebo v IU (podľa medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Liečba on demand (podľa potreby)

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu plazmatického faktora VIII o 2 IU/dl. Potrebná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadovaný vzostup faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

V prípade nasledujúcich krvávacích príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku 1:

Tabuľka 1 Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch		
Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krvácajúca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dovtedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dovtedy, kým nepominie stav ohrozenia života.
Chirurgický zákrok		
<i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba.	30 – 60	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu.
<i>Veľký</i>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôbiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

V priebehu liečby sa odporúča primerané stanovovanie hladín plazmatického faktora VIII ako návod na určovanie podávanej dávky a frekvencie opakovaných injekcií. Predovšetkým v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné presné sledovanie substitučnej terapie skúškami aktivity plazmatického faktora VIII. Reakcie jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môžu *in vivo* odlišovať a dosiahnuť odlišné hladiny obnovenia faktora VIII a preukázať rôzne polčasy.

Profylaxia

Na dlhodobú profylaxiu krvácania u pacientov s ťažkou hemofíliou A sú zvyčajné dávky 20 až 40 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch od 2 do 3 dní.

Pediatrická populácia

Dávkovanie pre liečbu on demand sa u pediatrických pacientov (0 až 18 rokov veku) nelíši od dospelých pacientov. U pacientov mladších ako 6 rokov sa na profylaktickú terapiu odporúča dávkovanie 20 až 50 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti 3 až 4-krát do týždňa.

Spôsob podávania

ADVATE sa má podávať intravenóznou cestou. V prípade, že liek nepodáva zdravotnícky pracovník je nutné jeho náležité zaškolenie.

Rýchlosť podávania sa má ustáliť podľa toho, ako to pacientovi najviac vyhovuje a smie dosiahnuť maximálne 10 ml/min.

Po rekonštitúcii je roztok číry, bezfarebný, bez cudzorodých častíc s pH medzi 6,7 až 7,3.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na proteíny myši alebo škrečka.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

U ADVATE boli hlásené reakcie z precitlivosti alergického typu vrátane anafylaxie a prejavili sa závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením. Liek obsahuje stopy proteínov myši a škrečka. Pacienti majú byť upozornení, že ak sa vyskytnú príznaky precitlivosti, odporúča sa používanie lieku okamžite prerušiť a kontaktovať svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o prvotných príznakoch reakcií z precitlivosti zahŕňajúcich vyrážky, generalizovanú žihľavku, pocit tiesne na hrudníku, pískavé dýchanie, hypotenzia a anafylaxiu.

V prípade šoku má byť zavedená štandardná lekárska liečba šoku.

Inhibitory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofíliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibitory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibitory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z akéhokoľvek lieku na iný boli pozorne sledovaní na výskyt inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie s inhibítormi faktora VIII.

Komplikácie liečby súvisiace s katétrom

Ak je potrebný centrálny venózný katéter (CVK), musí sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVK vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zváženie v súvislosti s pomocnou látkou

Sodík

Tento liek obsahuje 10 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu.

Dôrazne odporúčame, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE pacientovi, zapísali názov a číslo šarže lieku, a tak sa uchovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia:

Uvedené upozornenia a opatrenia pri používaní sa týkajú detí aj dospelých.

4.5. Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s ADVATE.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie s faktorom VIII na zvieratách. Vzhľadom k zriedkavému výskytu hemofílie A u žien, nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa použitia faktora VIII počas gravidity a laktácie. Z tohto dôvodu má byť faktor VIII používaný počas gravidity a dojčenia iba v nevyhnutných prípadoch.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ADVATE nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Klinické štúdie s ADVATE zahŕňali 418 účastníkov vystavených najmenej raz lieku ADVATE hlásiacich celkovo 93 nežiaducich liekových reakcií (adverse drug reactions, ADR). ADR, ktoré sa vyskytli s najväčšou frekvenciou, boli vznik neutralizačných protilátok faktora VIII (inhibítorov), bolesť hlavy, a horúčka.

Reakcie precitlivenosti alebo alergické reakcie (ako angioedém, pálenie a pichanie v mieste infúzie, zimnica, začervenanie kože, generalizovaná žihľavka, bolesť hlavy, vyrážky, hypotenzia, letargia, nauzea, nepokoj, tachykardia, pocit tiesne na hrudníku, mravčenie, vracanie, pískavé dýchanie) boli pozorované zriedkavo, a v niektorých prípadoch sa z nich môže vyvinúť závažná anafylaxia (vrátane šoku).

Môže byť pozorovaný vznik protilátok proti proteínu myši alebo škrečka so súvisiacimi reakciami precitlivenosti.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane ADVATE, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofilie.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka 2 uvádza frekvenciu nežiaducich liekových reakcií v klinických štúdiách a v spontánne hlásených prípadoch. Táto tabuľka je podľa klasifikácie orgánových systémov MEDRA (SOC a preferovaných termínov).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
Infekcie a nákazy	Chrípka	Menej časté
	Laryngitída	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP) ^d Veľmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitída	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Nie je známe
	Precitlivenosť ^c	Nie je známe
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Závrat	Menej časté
	Porucha pamäte	Menej časté
	Synkopa	Menej časté
	Tremor	Menej časté
	Migréna	Menej časté
	Porucha chuti	Menej časté
Poruchy oka	Zápal oka	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
Poruchy ciev	Hematóm	Menej časté
	Návaly tepla	Menej časté
	Bledosť	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Menej časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Menej časté
	Nevoľnosť	Menej časté
	Vracanie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrbenie	Menej časté
	Vyrážka	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté
	Žihľavka	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté
	Periférny edém	Menej časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté
	Hrudný dyskomfort	Menej časté
	Zimnica	Menej časté
	Nezvyčajný pocit	Menej časté

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
	Hemátóm v mieste punkcie cievy	Menej časté
	Únava	Nie je známe
	Reakcia v mieste injekcie	Nie je známe
	Nevoľnosť	Nie je známe
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený počet monocytov	Menej časté
	Znížená hladina koagulačného faktora VIII ^b	Menej časté
	Znížený hematokrit	Menej časté
	Abnormálne výsledky laboratórných testov	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Postprocedurálna komplikácia	Menej časté
	Postprocedurálne krvácanie	Menej časté
	Reakcia v mieste podania	Menej časté

- a) Vypočítané na základe celkového počtu pacientov, ktorí dostávali ADVATE (418).
- b) U jedného pacienta sa počas kontinuálnej infúzie ADVATE po operácii (pooperačné dni 10 - 14) vyskytli neočakávane znížené hladiny koagulačného faktora VIII. Hemostáza bola počas tohto obdobia stále udržiavaná a ako hladina faktora VIII, tak aj hodnoty klírensu sa vrátili na dostatočné hodnoty do 15. pooperačného dňa. Skúšky inhibítora faktora VIII uskutočnené po ukončení kontinuálnej infúzie a v závere štúdie boli negatívne.
- c) Nežiaduce reakcie vysvetlené v časti nižšie.
- d) Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

Opis vybratých nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie špecifické pre pozostatky z výrobného procesu

Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti proteínu buniek ovárií čínskeho škrečka (CHO), sa u 3 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 4 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje, ale nemal žiadne klinické príznaky. Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti myšim IgG, sa u 10 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 2 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje. Štyria z týchto pacientov hlásili jednotlivé prípady urtikárie, pruritu, vyrážky a mierne zvýšeného počtu eozinofilov v rámci opakovaných expozícií lieku v štúdií.

Precitlivenosť

Reakcie alergického typu vrátane anafylaxie, ktoré sa prejavili závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením.

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách neboli uvedené žiadne vekovo špecifické rozdiely v nežiaducich reakciách iné ako vznik inhibítorov u predtým neliečených detských pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami. ADVATE obsahuje rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog), glykoproteín ktorý je biologicky rovnocenný s glykoproteínu faktora VIII obsiahnutom v ľudskej plazme.

Alfaoktokog je glykoproteín skladajúci sa z 2332 aminokyselín s molekulárnou hmotnosťou približne 280 kD. Alfaoktokog sa pri podávaní infúziou hemofilickému pacientovi viaže na endogénny von Willebrandov faktor v pacientovom krvnom obeh. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, urýchľujúci konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a môže sa vytvoriť krvná zrazenina. Hemofília A je dedičná porucha zrážania krvi viazaná na pohlavie, spôsobená zníženými hladinami aktivity faktora VIII a má za následok profúzne krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, ktoré vzniká buď spontánne, alebo ako dôsledok úrazu alebo chirurgického zákroku. Plazmatické hladiny faktora VIII sa substitučnou liečbou zvyšujú, čo umožňuje dočasnú úpravu nedostatku faktora VIII a úpravu sklonu ku krvácaniu.

Boli sústredené údaje o vyvolaní imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s inhibítormi. V rámci čiastkovej štúdie PNP 060103 bola zdokumentovaná liečba ITI u 11 predtým neliečených pacientov (PUP). Bola vypracovaná retrospektívna hodnotiaca schéma pre 30 pediatrických pacientov s ITI (v štúdiu 060703). V rámci neintervenčného prospektívneho registra (PASS-INT-004) bola zdokumentovaná ITI u 44 pediatrických a dospelých pacientov, z ktorých 36 dokončilo liečbu ITI. Údaje ukazujú, že imunitnú toleranciu je možné dosiahnuť.

V štúdiu 060201 boli porovnávané dve dlhodobé profylaktické liečebné schémy u 53 predtým liečených osôb: farmakokinetický riadený dávkovací režim prispôbený individuálnym účastníkom (v rozsahu 20 až 80 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 72 ± 6 hodín, $n=23$) so štandardným profylaktickým dávkovacím režimom (20 až 40 IU/kg každých 48 ± 6 hodín, $n=30$). Farmakokinetický riadený dávkovací režim (podľa osobitného vzorca) bol zacielený na udržanie minimálnych hladín (tzv. trough level) faktora VIII $\geq 1\%$ v intervale medzi dávkovaním 72 hodín. Údaje z tejto štúdie ukazujú, že tieto dva profylaktické dávkovacie režimy sú porovnateľné, čo sa týka redukcie miery krvácania.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ADVATE vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII) pri „indukcii imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII), u ktorých vznikli inhibítory faktora VIII“ a „liečbe a profylaxii krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII)“. (Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Všetky farmakokinetické štúdie s ADVATE boli vykonávané u predtým liečených pacientov s ťažkou až stredne ťažkou hemofíliou A (východiskový faktor VIII $\leq 2\%$). Analýza vzoriek plazmy bola vykonávaná v centrálnom laboratóriu použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti.

Celkovo 195 pacientov s ťažkou hemofíliou A (faktor VIII na začiatku liečby $< 1\%$) poskytlo farmakokinetické (FK) parametre, ktoré boli začlenené do FK analytického súboru „per-protocol“. Kategórie týchto analýz pre dojčatá (1 mesiac do < 2 rokov veku), deti (2 až < 5 rokov veku), staršie deti (5 až < 12 rokov veku), mladistvých (12 až < 18 rokov veku) a dospelých (18 rokov veku a starší) boli použité na sumarizáciu FK parametrov, kde vek bol definovaný ako vek v dobe FK infúzie.

Tabuľka 3 Súhrn farmakokinetických parametrov ADVATE podľa vekovej skupiny pacientov s ťažkou hemofíliou A (faktor VIII na začiatku liečby < 1 %)					
Parameter (priemer ± štandardná odchýlka)	Dojčatá (n=5)	Deti (n=30)	Staršie deti (n=18)	Mladiství (n=33)	Dospelí (n=109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Upravené progresívne obnovenie hladiny Cmax (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Polčas (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximálna plazmatická koncentrácia po infúzii (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Priemerný rezidenčný čas (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distribučný objem v ustálenom stave (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klírens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Vypočítané ako (Cmax – faktor VIII na začiatku liečby) delené dávkou v IU/kg, kde Cmax je maximálny nameraný faktor VIII po infúzii.

Bezpečnosť a hemostatická účinnosť lieku ADVATE v pediatrickej populácii sú podobné ako tieto parametre u dospelých pacientov. Upravené obnovenie a konečný polčas ($t_{1/2}$) boli približne o 20% nižšie u mladších detí (mladších ako 6 rokov) ako u dospelých, čo je v súlade so známym vyšším objemom plazmy na kilogram telesnej hmotnosti u mladších pacientov.

Aktuálne nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o ADVATE u predtým neliečených pacientov.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxikológie, toxicity po opakovanom podaní, lokálnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Prášok

Manitol

Chlorid sodný

Histidín

Trehalóza

Chlorid vápenatý

Trometamol

Polysorbát 80

Glutatión (redukovaný)

Rozpúšťadlo

Sterilizovaná voda na injekciu

6.2. Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii: z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Avšak chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola pri teplote 25 °C preukázaná na 3 hodiny.

V rámci času použiteľnosti sa liek môže uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. Na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného uchovávaní pri izbovej teplote. Liek sa nesmie vrátiť späť do chladničky.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Injekčnú liekovku s liekom uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

ADVATE v systéme BAXJECT III: Uzavretý blister uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú vyrobené zo skla typu I a uzatvorené chlorobutylóvými alebo brombutylóvými gumenými zátkami. Liek sa dodáva v jednej z nasledujúcich foriem:

- ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Každé balenie obsahuje injekčnú liekovku s práškom, 5 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pomôcku na rekonštitúciu (BAXJECT II).
- ADVATE v systéme BAXJECT III: Každé balenie obsahuje systém BAXJECT v uzavretom blistri (injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú zabudované v systéme na rekonštitúciu).

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ADVATE sa podáva intravenózne po rekonštitúcii lieku.

Prípravený roztok sa má skontrolovať vizuálne, či neobsahuje cudzorodé častice a či nemá zmenenú farbu.

Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Nepoužívajte zakalené roztoky alebo roztoky s usadeninami.

- Na podávanie je potrebné použiť injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.
- Použite do troch hodín po príprave.
- Po príprave liek neuchovávať v chladničke.
- Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Príprava roztoku s pomôckou BAXJECT II

- Na rekonštitúciu použite len pribalenú sterilizovanú vodu na injekciu a pomôcku na rekonštitúciu.

- Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 - Má byť použitá aseptická technika
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte injekčnú liekovku s práškom ADVATE a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C - 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky s práškom a uzáver z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom
 4. Očistite zátky tampónmi napustenými alkoholom. Injekčné liekovky umiestnite na rovný čistý povrch.
 5. Otvorte balenie pomôcky BaxJect II odtrhnutím papierového viečka bez toho, aby ste sa dotkli vnútrajška (Obr. a). Nevyberajte pomôcku z balenia. Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 6. Otočte balenie nahor a prepichnete zátku rozpúšťadla čírym plastovým bodcom. Uchopte balenie za jeho okraj a stiahnite balenie z BAXJECTu II (Obr. b). Neodstraňujte modré viečko z pomôcky BAXJECT II.
 7. Na rekonštitúciu sa má použiť len pribalená sterilizovaná voda na injekciu a pomôcka na rekonštitúciu. S BAXJECTom II pripevneným na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom obráťte systém tak, aby bola injekčná liekovka s rozpúšťadlom navrchu. Bielym plastovým bodcom prepichnete zátku prášku ADVATE. Vákuum nasaje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom ADVATE (Obr. c).
 8. Jemne rozvirkte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Obr. a



Obr. b



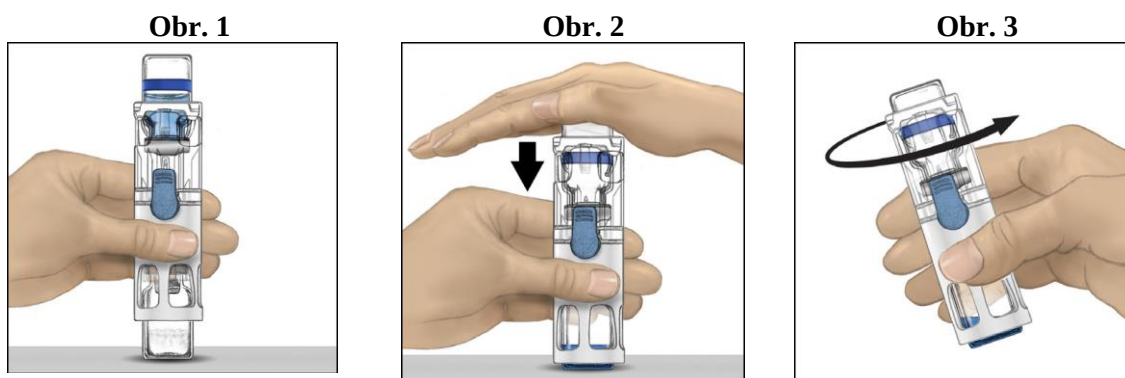
Obr. c



Príprava roztoku so systémom BAXJECT III

- Ak viečko úplne neutesňuje blister, výrobok nepoužívajte.
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte uzavretý blister (obsahuje injekčnú liekovku s práškom a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zabudované v systéme na rekonštitúciu) z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C a 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Otvorte balenie ADVATE odlepením viečka. Vyberte systém BAXJECT III z blistra.
 4. Položte liek ADVATE na rovný povrch s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom nahor (Obr. 1). Injekčná liekovka s rozpúšťadlom má modrý prúžok. Neodstraňujte modré viečko, až kým nedostanete pokyn v ďalšom kroku.
 5. Jednou rukou pridržte liek ADVATE v systéme BAXJECT III, druhou rukou pevne pritlačte na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom, kým systém úplne nezaklapne a rozpúšťadlo nezačne prúdiť do injekčnej liekovky ADVATE (Obr. 2). Systém nenakláňajte, kým sa prenos nedokončí.
 6. Overte, že prenos rozpúšťadla je úplný. Jemne rozvirkte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter

pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.



Podávanie

Použite aseptickú techniku

Lieky podávané parenterálne sa pred podaním musia skontrolovať, či neobsahujú pevné častice, vždy keď to roztok a obal umožní. Použitý smie byť len číry a bezfarebný roztok.

1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu II/BAXJECTu III. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu II/BAXJECTu III.
2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu.
3. Odpojte injekčnú striekačku.
4. Pripojte krídelkovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Roztok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorá pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (pozri časti 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viedeň
Rakúsko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. marec 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 2000 IU* ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu**. Po rekonštitúcii ADVATE obsahuje približne 400 IU ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu/ml.

Účinnosť (medzinárodné jednotky, IU) sa stanovuje pomocou chromogénneho testu Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita lieku ADVATE je približne 4 520-11 300 IU/mg proteínu. Alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA)) je čistený proteín s 2332 aminokyselinami. Je produkováný rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese hamster ovary, CHO). Pripravený bez prídavku akýchkoľvek (exogénnych) ľudských alebo zvieracích proteínov v procese bunkovej kultivácie, purifikácie alebo konečnej úpravy.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,45 mmol sodíka (10 mg) v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: biely až sivobiely drobný prášok.

Rozpúšťadlo: číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Liek ADVATE je indikovaný vo všetkých vekových skupinách.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára skúseného v liečbe hemofílie a so zabezpečenou okamžitou resuscitáciou v prípade anafylaxie.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej terapie závisí od závažnosti nedostatku faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (International Units, IU), ktoré sa vzťahujú na štandard WHO pre lieky s faktorom VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď percentuálne (v relácii k normálnej ľudskej plazme) alebo v IU (podľa medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Liečba on demand (podľa potreby)

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu plazmatického faktora VIII o 2 IU/dl. Potrebná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadovaný vzostup faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku 1:

Tabuľka 1 Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch		
Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krvácajúca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dovtedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dovtedy, kým nepominie stav ohrozenia života.
Chirurgický zákrok		
<i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba.	30 – 60	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu.
<i>Veľký</i>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôbiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

V priebehu liečby sa odporúča primerané stanovovanie hladín plazmatického faktora VIII ako návod na určovanie podávanej dávky a frekvencie opakovaných injekcií. Predovšetkým v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné presné sledovanie substitučnej terapie skúškami aktivity plazmatického faktora VIII. Reakcie jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môžu *in vivo* odlišovať a dosiahnuť odlišné hladiny obnovenia faktora VIII a preukázať rôzne polčasy.

Profylaxia

Na dlhodobú profylaxiu krvácania u pacientov s ťažkou hemofíliou A sú zvyčajné dávky 20 až 40 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch od 2 do 3 dní.

Pediatrická populácia

Dávkovanie pre liečbu on demand sa u pediatrických pacientov (0 až 18 rokov veku) nelíši od dospelých pacientov. U pacientov mladších ako 6 rokov sa na profylaktickú terapiu odporúča dávkovanie 20 až 50 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti 3 až 4-krát do týždňa.

Spôsob podávania

ADVATE sa má podávať intravenóznou cestou. V prípade, že liek nepodáva zdravotnícky pracovník je nutné jeho náležité zaškolenie.

Rýchlosť podávania sa má ustáliť podľa toho, ako to pacientovi najviac vyhovuje a smie dosiahnuť maximálne 10 ml/min.

Po rekonštitúcii je roztok číry, bezfarebný, bez cudzorodých častíc s pH medzi 6,7 až 7,3.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na proteíny myši alebo škrečka.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

U ADVATE boli hlásené reakcie z precitlivenosti alergického typu vrátane anafylaxie a prejavili sa závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením. Liek obsahuje stopy proteínov myši a škrečka. Pacienti majú byť upozornení, že ak sa vyskytnú príznaky precitlivenosti, odporúča sa používanie lieku okamžite prerušiť a kontaktovať svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o prvotných príznakoch reakcií z precitlivenosti zahŕňajúcich vyrážky, generalizovanú žihľavku, pocit tiesne na hrudníku, pískavé dýchanie, hypotenzia a anafylaxiu.

V prípade šoku má byť zavedená štandardná lekárska liečba šoku.

Inhibitory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofíliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibitory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibitory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z akéhokoľvek lieku na iný boli pozorne sledovaní na výskyt inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie s inhibítormi faktora VIII.

Komplikácie liečby súvisiace s katétrom

Ak je potrebný centrálny venózný katéter (CVK), musí sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVK vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zváženie v súvislosti s pomocnou látkou

Sodík

Tento liek obsahuje 10 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu.

Dôrazne odporúčame, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE pacientovi, zapísali názov a číslo šarže lieku, a tak sa uchovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia:

Uvedené upozornenia a opatrenia pri používaní sa týkajú detí aj dospelých.

4.5. Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s ADVATE.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie s faktorom VIII na zvieratách. Vzhľadom k zriedkavému výskytu hemofílie A u žien, nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa použitia faktora VIII počas gravidity a laktácie. Z tohto dôvodu má byť faktor VIII používaný počas gravidity a dojčenia iba v nevyhnutných prípadoch.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ADVATE nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Klinické štúdie s ADVATE zahŕňali 418 účastníkov vystavených najmenej raz lieku ADVATE hlásiacich celkovo 93 nežiaducich liekových reakcií (adverse drug reactions, ADR). ADR, ktoré sa vyskytli s najväčšou frekvenciou, boli vznik neutralizačných protilátok faktora VIII (inhibítorov), bolesť hlavy, a horúčka.

Reakcie precitlivenosti alebo alergické reakcie (ako angioedém, pálenie a pichanie v mieste infúzie, zimnica, začervenanie kože, generalizovaná žihľavka, bolesť hlavy, vyrážky, hypotenzia, letargia, nauzea, nepokoj, tachykardia, pocit tiesne na hrudníku, mravčenie, vracanie, pískavé dýchanie) boli pozorované zriedkavo, a v niektorých prípadoch sa z nich môže vyvinúť závažná anafylaxia (vrátane šoku).

Môže byť pozorovaný vznik protilátok proti proteínu myši alebo škrečka so súvisiacimi reakciami precitlivenosti.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane ADVATE, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka 2 uvádza frekvenciu nežiaducich liekových reakcií v klinických štúdiách a v spontánne hlásených prípadoch. Táto tabuľka je podľa klasifikácie orgánových systémov MEDRA (SOC a preferovaných termínov).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
Infekcie a nákazy	Chrípka	Menej časté
	Laryngitída	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP) ^d Veľmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitída	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Nie je známe
	Precitlivenosť ^c	Nie je známe
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Závrat	Menej časté
	Porucha pamäte	Menej časté
	Synkopa	Menej časté
	Tremor	Menej časté
	Migréna	Menej časté
	Porucha chuti	Menej časté
Poruchy oka	Zápal oka	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
Poruchy ciev	Hematóm	Menej časté
	Návaly tepla	Menej časté
	Bledosť	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Menej časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Menej časté
	Nevoľnosť	Menej časté
	Vracanie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrbenie	Menej časté
	Vyrážka	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté
	Žihľavka	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté
	Periférny edém	Menej časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté
	Hrudný dyskomfort	Menej časté
	Zimnica	Menej časté

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
	Nezvyčajný pocit	Menej časté
	Hemátóm v mieste punkcie cievy	Menej časté
	Únava	Nie je známe
	Reakcia v mieste injekcie	Nie je známe
	Nevoľnosť	Nie je známe
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený počet monocytov	Menej časté
	Znížená hladina koagulačného faktora VIII ^b	Menej časté
	Znížený hematokrit	Menej časté
	Abnormálne výsledky laboratórnych testov	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Postprocedurálna komplikácia	Menej časté
	Postprocedurálne krvácanie	Menej časté
	Reakcia v mieste podania	Menej časté

- a) Vypočítané na základe celkového počtu pacientov, ktorí dostávali ADVATE (418).
- b) U jedného pacienta sa počas kontinuálnej infúzie ADVATE po operácii (pooperačné dni 10 - 14) vyskytli neočakávane znížené hladiny koagulačného faktora VIII. Hemostáza bola počas tohto obdobia stále udržiavaná a ako hladina faktora VIII, tak aj hodnoty klírensu sa vrátili na dostatočné hodnoty do 15. pooperačného dňa. Skúšky inhibítora faktora VIII uskutočnené po ukončení kontinuálnej infúzie a v závere štúdie boli negatívne.
- c) Nežiaduce reakcie vysvetlené v časti nižšie.
- d) Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

Opis vybratých nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie špecifické pre pozostatky z výrobného procesu

Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti proteínu buniek ovárií čínskeho škrečka (CHO), sa u 3 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 4 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje, ale nemal žiadne klinické príznaky. Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti myším IgG, sa u 10 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 2 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje. Štyria z týchto pacientov hlásili jednotlivé prípady urtikárie, pruritu, vyrážky a mierne zvýšeného počtu eozinofilov v rámci opakovaných expozícií lieku v štúdií.

Precitlivenosť

Reakcie alergického typu vrátane anafylaxie, ktoré sa prejavili závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením.

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách neboli uvedené žiadne vekovo špecifické rozdiely v nežiaducich reakciách iné ako vznik inhibítorov u predtým neliečených detských pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami. ADVATE obsahuje rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog), glykoproteín ktorý je biologicky rovnocenný s glykoproteínu faktora VIII obsiahnutom v ľudskej plazme.

Alfaoktokog je glykoproteín skladajúci sa z 2332 aminokyselín s molekulárnou hmotnosťou približne 280 kD. Alfaoktokog sa pri podávaní infúziou hemofilickému pacientovi viaže na endogénny von Willebrandov faktor v pacientovom krvnom obeh. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, urýchľujúci konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a môže sa vytvoriť krvná zrazenina. Hemofília A je dedičná porucha zrážania krvi viazaná na pohlavie, spôsobená zníženými hladinami aktivity faktora VIII a má za následok profúzne krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, ktoré vzniká buď spontánne, alebo ako dôsledok úrazu alebo chirurgického zákroku. Plazmatické hladiny faktora VIII sa substitučnou liečbou zvyšujú, čo umožňuje dočasnú úpravu nedostatku faktora VIII a úpravu sklonu ku krvácaniu.

Boli sústredené údaje o vyvolaní imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s inhibítormi. V rámci čiastkovej štúdie PNP 060103 bola zdokumentovaná liečba ITI u 11 predtým neliečených pacientov (PUP). Bola vypracovaná retrospektívna hodnotiaca schéma pre 30 pediatrických pacientov s ITI (v štúdiu 060703). V rámci neinterventného prospektívneho registra (PASS-INT-004) bola zdokumentovaná ITI u 44 pediatrických a dospelých pacientov, z ktorých 36 dokončilo liečbu ITI. Údaje ukazujú, že imunitnú toleranciu je možné dosiahnuť.

V štúdiu 060201 boli porovnávané dve dlhodobé profylaktické liečebné schémy u 53 predtým liečených osôb: farmakokinetický riadený dávkovací režim prispôbený individuálnym účastníkom (v rozsahu 20 až 80 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 72 ± 6 hodín, $n=23$) so štandardným profylaktickým dávkovacím režimom (20 až 40 IU/kg každých 48 ± 6 hodín, $n=30$). Farmakokinetický riadený dávkovací režim (podľa osobitného vzorca) bol zacielený na udržanie minimálnych hladín (tzv. trough level) faktora VIII $\geq 1\%$ v intervale medzi dávkovaním 72 hodín. Údaje z tejto štúdie ukazujú, že tieto dva profylaktické dávkovacie režimy sú porovnateľné, čo sa týka redukcie miery krvácania.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ADVATE vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII) pri „indukcii imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII), u ktorých vznikli inhibítory faktora VIII“ a „liečbe a profylaxii krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII)“. (Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Všetky farmakokinetické štúdie s ADVATE boli vykonávané u predtým liečených pacientov s ťažkou až stredne ťažkou hemofíliou A (východiskový faktor VIII $\leq 2\%$). Analýza vzoriek plazmy bola vykonávaná v centrálnom laboratóriu použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti.

Celkovo 195 pacientov s ťažkou hemofíliou A (faktor VIII na začiatku liečby $< 1\%$) poskytlo farmakokinetické (FK) parametre, ktoré boli začlenené do FK analytického súboru „per-protocol“. Kategórie týchto analýz pre dojčatá (1 mesiac do < 2 rokov veku), deti (2 až < 5 rokov veku), staršie deti (5 až < 12 rokov veku), mladistvých (12 až < 18 rokov veku) a dospelých (18 rokov veku a starší)

boli použité na sumarizáciu FK parametrov, kde vek bol definovaný ako vek v dobe FK infúzie.

Tabuľka 3 Súhrn farmakokinetických parametrov ADVATE podľa vekovej skupiny pacientov s ťažkou hemofíliou A (faktor VIII na začiatku liečby < 1 %)					
Parameter (priemer ± štandardná odchýlka)	Dojčatá (n=5)	Deti (n=30)	Staršie deti (n=18)	Mladiství (n=33)	Dospelí (n=109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Upravené progresívne obnovenie hladiny Cmax (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Polčas (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximálna plazmatická koncentrácia po infúzii (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Priemerný rezidenčný čas (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distribučný objem v ustálenom stave (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klírens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Vypočítané ako (Cmax – faktor VIII na začiatku liečby) delené dávkou v IU/kg, kde Cmax je maximálny nameraný faktor VIII po infúzii.

Bezpečnosť a hemostatická účinnosť lieku ADVATE v pediatrickej populácii sú podobné ako tieto parametre u dospelých pacientov. Upravené obnovenie a konečný polčas ($t_{1/2}$) boli približne o 20% nižšie u mladších detí (mladších ako 6 rokov) ako u dospelých, čo je v súlade so známym vyšším objemom plazmy na kilogram telesnej hmotnosti u mladších pacientov.

Aktuálne nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o ADVATE u predtým neliečených pacientov.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxikológie, toxicity po opakovanom podaní, lokálnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Prášok

Manitol

Chlorid sodný

Histidín

Trehalóza

Chlorid vápenatý

Trometamol

Polysorbát 80

Glutatión (redukovaný)

Rozpúšťadlo

Sterilizovaná voda na injekciu

6.2. Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii: z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Avšak chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola pri teplote 25 °C preukázaná na 3 hodiny.

V rámci času použiteľnosti sa liek môže uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. Na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného uchovávaní pri izbovej teplote. Liek sa nesmie vrátiť späť do chladničky.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Injekčnú liekovku s liekom uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

ADVATE v systéme BAXJECT III: Uzavretý blister uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú vyrobené zo skla typu I a uzatvorené chlorobutylóvými alebo brombutylóvými gumenými zátkami. Liek sa dodáva v jednej z nasledujúcich foriem:

- ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Každé balenie obsahuje injekčnú liekovku s práškom, 5 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pomôcku na rekonštitúciu (BAXJECT II).
- ADVATE v systéme BAXJECT III: Každé balenie obsahuje systém BAXJECT v uzavretom blistri (injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú zabudované v systéme na rekonštitúciu).

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ADVATE sa podáva intravenózne po rekonštitúcii lieku.

Prípravený roztok sa má skontrolovať vizuálne, či neobsahuje cudzorodé častice a či nemá zmenenú farbu.

Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Nepoužívajte zakalené roztoky alebo roztoky s usadeninami.

- Na podávanie je potrebné použiť injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.
- Použite do troch hodín po príprave.
- Po príprave liek neuchovávať v chladničke.
- Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Príprava roztoku s pomôckou BAXJECT II

- Na rekonštitúciu použite len pribalenú sterilizovanú vodu na injekciu a pomôcku na rekonštitúciu.

- Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 - Má byť použitá aseptická technika
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte injekčnú liekovku s práškom ADVATE a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C - 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky s práškom a uzáver z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom
 4. Očistite zátky tampónmi napustenými alkoholom. Injekčné liekovky umiestnite na rovný čistý povrch.
 5. Otvorte balenie pomôcky BaxJect II odtrhnutím papierového viečka bez toho, aby ste sa dotkli vnútrajška (Obr. a). Nevyberajte pomôcku z balenia. Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 6. Otočte balenie nahor a prepichnete zátku rozpúšťadla čírym plastovým bodcom. Uchopte balenie za jeho okraj a stiahnite balenie z BAXJECTu II (Obr. b). Neodstraňujte modré viečko z pomôcky BAXJECT II.
 7. Na rekonštitúciu sa má použiť len pribalená sterilizovaná voda na injekciu a pomôcka na rekonštitúciu. S BAXJECTom II pripevneným na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom obráťte systém tak, aby bola injekčná liekovka s rozpúšťadlom navrchu. Bielym plastovým bodcom prepichnete zátku prášku ADVATE. Vákuum nasaje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom ADVATE (Obr. c).
 8. Jemne rozvirkte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Obr. a



Obr. b



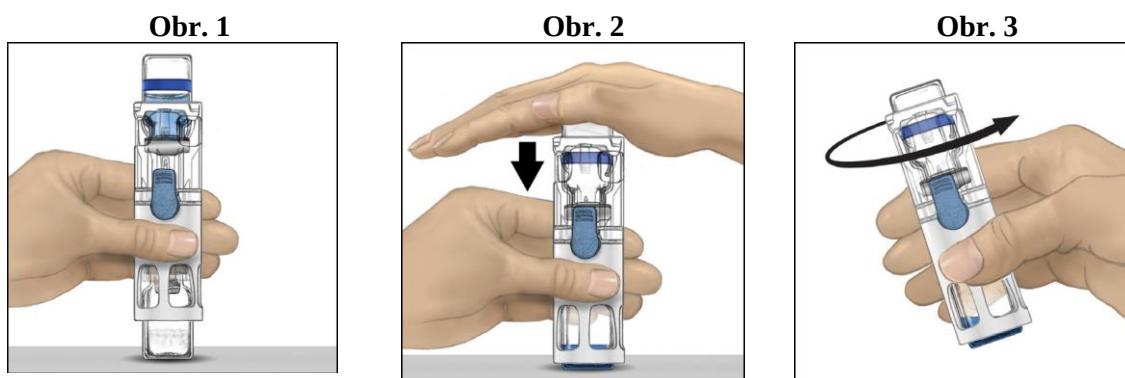
Obr. c



Príprava roztoku so systémom BAXJECT III

- Ak viečko úplne neutesňuje blister, výrobok nepoužívajte.
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte uzavretý blister (obsahuje injekčnú liekovku s práškom a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zabudované v systéme na rekonštitúciu) z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C a 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Otvorte balenie ADVATE odlepením viečka. Vyberte systém BAXJECT III z blistra.
 4. Položte liek ADVATE na rovný povrch s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom nahor (Obr. 1). Injekčná liekovka s rozpúšťadlom má modrý prúžok. Neodstraňujte modré viečko, až kým nedostanete pokyn v ďalšom kroku.
 5. Jednou rukou pridržte liek ADVATE v systéme BAXJECT III, druhou rukou pevne pritlačte na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom, kým systém úplne nezaklapne a rozpúšťadlo nezačne prúdiť do injekčnej liekovky ADVATE (Obr. 2). Systém nenakláňajte, kým sa prenos nedokončí.
 6. Overte, že prenos rozpúšťadla je úplný. Jemne rozvirkte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter

pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.



Podávanie

Použite aseptickú techniku

Lieky podávané parenterálne sa pred podaním musia skontrolovať, či neobsahujú pevné častice, vždy keď to roztok a obal umožní. Použitý smie byť len číry a bezfarebný roztok.

1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu II/BAXJECTu III. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu II/BAXJECTu III.
2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu.
3. Odpojte injekčnú striekačku.
4. Pripojte krídelkovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Roztok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorá pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (pozri časti 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viedeň
Rakúsko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. marec 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 3000 IU* ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu**. Po rekonštitúcii ADVATE obsahuje približne 600 IU ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu/ml.

Účinnosť (medzinárodné jednotky, IU) sa stanovuje pomocou chromogénneho testu Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita lieku ADVATE je približne 4 520-11 300 IU/mg proteínu. Alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA)) je čistený proteín s 2332 aminokyselinami. Je produkován rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese hamster ovary, CHO). Pripravený bez prídavku akýchkoľvek (exogénnych) ľudských alebo zvieracích proteínov v procese bunkovej kultivácie, purifikácie alebo konečnej úpravy.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,45 mmol sodíka (10 mg) v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: biely až sivobiely drobný prášok.

Rozpúšťadlo: číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Liek ADVATE je indikovaný vo všetkých vekových skupinách.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára skúseného v liečbe hemofílie a so zabezpečenou okamžitou resuscitáciou v prípade anafylaxie.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej terapie závisí od závažnosti nedostatku faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (International Units, IU), ktoré sa vzťahujú na štandard WHO pre lieky s faktorom VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď percentuálne (v relácii k normálnej ľudskej plazme) alebo v IU (podľa medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Liečba on demand (podľa potreby)

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu plazmatického faktora VIII o 2 IU/dl. Potrebná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadovaný vzostup faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku 1:

Tabuľka 1 Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch		
Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krváca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dovtedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dovtedy, kým nepominie stav ohrozenia života.
Chirurgický zákrok		
<i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba.	30 – 60	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu.
<i>Veľký</i>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôbiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

V priebehu liečby sa odporúča primerané stanovovanie hladín plazmatického faktora VIII ako návod na určovanie podávanej dávky a frekvencie opakovaných injekcií. Predovšetkým v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné presné sledovanie substitučnej terapie skúškami aktivity plazmatického faktora VIII. Reakcie jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môžu *in vivo* odlišovať a dosiahnuť odlišné hladiny obnovenia faktora VIII a preukázať rôzne polčasy.

Profylaxia

Na dlhodobú profylaxiu krvácania u pacientov s ťažkou hemofiliou A sú zvyčajné dávky 20 až 40 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch od 2 do 3 dní.

Pediatrická populácia

Dávkovanie pre liečbu on demand sa u pediatrických pacientov (0 až 18 rokov veku) nelíši od dospelých pacientov. U pacientov mladších ako 6 rokov sa na profylaktickú terapiu odporúča dávkovanie 20 až 50 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti 3 až 4-krát do týždňa.

Spôsob podávania

ADVATE sa má podávať intravenóznou cestou. V prípade, že liek nepodáva zdravotnícky pracovník je nutné jeho náležité zaškolenie.

Rýchlosť podávania sa má ustáliť podľa toho, ako to pacientovi najviac vyhovuje a smie dosiahnuť maximálne 10 ml/min.

Po rekonštitúcii je roztok číry, bezfarebný, bez cudzorodých častíc s pH medzi 6,7 až 7,3.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na proteíny myši alebo škrečka.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

U ADVATE boli hlásené reakcie z precitlivenosti alergického typu vrátane anafylaxie a prejavili sa závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením. Liek obsahuje stopy proteínov myši a škrečka. Pacienti majú byť upozornení, že ak sa vyskytnú príznaky precitlivenosti, odporúča sa používanie lieku okamžite prerušiť a kontaktovať svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o prvotných príznakoch reakcií z precitlivenosti zahŕňajúcich vyrážky, generalizovanú žihľavku, pocit tiesne na hrudníku, pískavé dýchanie, hypotenzia a anafylaxiu.

V prípade šoku má byť zavedená štandardná lekárska liečba šoku.

Inhibitory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofiliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibitory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibitory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z akéhokoľvek lieku na iný boli pozorne sledovaní na výskyt inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie s inhibítormi faktora VIII.

Komplikácie liečby súvisiace s katétrom

Ak je potrebný centrálny venózný katéter (CVK), musí sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVK vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zváženie v súvislosti s pomocnou látkou

Sodík

Tento liek obsahuje 10 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu.

Dôrazne odporúčame, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE pacientovi, zapísali názov a číslo šarže lieku, a tak sa uchovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia:

Uvedené upozornenia a opatrenia pri používaní sa týkajú detí aj dospelých.

4.5. Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s ADVATE.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie s faktorom VIII na zvieratách. Vzhľadom k zriedkavému výskytu hemofílie A u žien, nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa použitia faktora VIII počas gravidity a laktácie. Z tohto dôvodu má byť faktor VIII používaný počas gravidity a dojčenia iba v nevyhnutných prípadoch.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ADVATE nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Klinické štúdie s ADVATE zahŕňali 418 účastníkov vystavených najmenej raz lieku ADVATE hlásiacich celkovo 93 nežiaducich liekových reakcií (adverse drug reactions, ADR). ADR, ktoré sa vyskytli s najväčšou frekvenciou, boli vznik neutralizačných protilátok faktora VIII (inhibítorov), bolesť hlavy, a horúčka.

Reakcie precitlivenosti alebo alergické reakcie (ako angioedém, pálenie a pichanie v mieste infúzie, zimnica, začervenanie kože, generalizovaná žihľavka, bolesť hlavy, vyrážky, hypotenzia, letargia,

nauzea, nepokoj, tachykardia, pocit tiesne na hrudníku, mravčenie, vracanie, pískavé dýchanie) boli pozorované zriedkavo, a v niektorých prípadoch sa z nich môže vyvinúť závažná anafylaxia (vrátane šoku).

Môže byť pozorovaný vznik protilátok proti proteínu myši alebo škrečka so súvisiacimi reakciami precitlivenosti.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane ADVATE, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofilie.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka 2 uvádza frekvenciu nežiaducich liekových reakcií v klinických štúdiách a v spontánne hlásených prípadoch. Táto tabuľka je podľa klasifikácie orgánových systémov MEDRA (SOC a preferovaných termínov).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
Infekcie a nákazy	Chríпка	Menej časté
	Laryngitída	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP) ^d Veľmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitída	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Nie je známe
	Precitlivenosť ^c	Nie je známe
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Závrat	Menej časté
	Porucha pamäte	Menej časté
	Synkopa	Menej časté
	Tremor	Menej časté
	Migréna	Menej časté
	Porucha chuti	Menej časté
Poruchy oka	Zápal oka	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
Poruchy ciev	Hematóm	Menej časté
	Návaly tepla	Menej časté
	Bledosť	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Menej časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Menej časté
	Nevoľnosť	Menej časté
	Vracanie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrbenie	Menej časté
	Vyrážka	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté
	Žihľavka	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté
	Periférny edém	Menej časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté
	Hrudný dyskomfort	Menej časté

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
	Zimnica	Menej časté
	Nezvyčajný pocit	Menej časté
	Hemátóm v mieste punkcie cievy	Menej časté
	Únava	Nie je známe
	Reakcia v mieste injekcie	Nie je známe
	Nevoľnosť	Nie je známe
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený počet monocytov	Menej časté
	Znížená hladina koagulačného faktora VIII ^b	Menej časté
	Znížený hematokrit	Menej časté
	Abnormálne výsledky laboratórných testov	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Postprocedurálna komplikácia	Menej časté
	Postprocedurálne krvácanie	Menej časté
	Reakcia v mieste podania	Menej časté

- a) Vypočítané na základe celkového počtu pacientov, ktorí dostávali ADVATE (418).
- b) U jedného pacienta sa počas kontinuálnej infúzie ADVATE po operácii (pooperačné dni 10 - 14) vyskytli neočakávane znížené hladiny koagulačného faktora VIII. Hemostáza bola počas tohto obdobia stále udržiavaná a ako hladina faktora VIII, tak aj hodnoty klírensu sa vrátili na dostatočné hodnoty do 15. pooperačného dňa. Skúšky inhibítora faktora VIII uskutočnené po ukončení kontinuálnej infúzie a v závere štúdie boli negatívne.
- c) Nežiaduce reakcie vysvetlené v časti nižšie.
- d) Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

Opis vybratých nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie špecifické pre pozostatky z výrobného procesu

Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti proteínu buniek ovárií čínskeho škrečka (CHO), sa u 3 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 4 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje, ale nemal žiadne klinické príznaky. Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti myšim IgG, sa u 10 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 2 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje. Štyria z týchto pacientov hlásili jednotlivé prípady urtikárie, pruritu, vyrážky a mierne zvýšeného počtu eozinofilov v rámci opakovaných expozícií lieku v štúdií.

Precitlivenosť

Reakcie alergického typu vrátane anafylaxie, ktoré sa prejavili závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením.

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách neboli uvedené žiadne vekovo špecifické rozdiely v nežiaducich reakciách iné ako vznik inhibítorov u predtým neliečených detských pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami. ADVATE obsahuje rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog), glykoproteín ktorý je biologicky rovnocenný s glykoproteínu faktora VIII obsiahnutom v ľudskej plazme.

Alfaoktokog je glykoproteín skladajúci sa z 2332 aminokyselín s molekulárnou hmotnosťou približne 280 kD. Alfaoktokog sa pri podávaní infúziou hemofilickému pacientovi viaže na endogénny von Willebrandov faktor v pacientovom krvnom obeh. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, urýchľujúci konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a môže sa vytvoriť krvná zrazenina. Hemofília A je dedičná porucha zrážania krvi viazaná na pohlavie, spôsobená zníženými hladinami aktivity faktora VIII a má za následok profúzne krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, ktoré vzniká buď spontánne, alebo ako dôsledok úrazu alebo chirurgického zákroku. Plazmatické hladiny faktora VIII sa substitučnou liečbou zvyšujú, čo umožňuje dočasnú úpravu nedostatku faktora VIII a úpravu sklonu ku krvácaniu.

Boli sústredené údaje o vyvolaní imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s inhibítormi. V rámci čiastkovej štúdie PNP 060103 bola zdokumentovaná liečba ITI u 11 predtým neliečených pacientov (PUP). Bola vypracovaná retrospektívna hodnotiaca schéma pre 30 pediatrických pacientov s ITI (v štúdiu 060703). V rámci neintervenčného prospektívneho registra (PASS-INT-004) bola zdokumentovaná ITI u 44 pediatrických a dospelých pacientov, z ktorých 36 dokončilo liečbu ITI. Údaje ukazujú, že imunitnú toleranciu je možné dosiahnuť.

V štúdiu 060201 boli porovnávané dve dlhodobé profylaktické liečebné schémy u 53 predtým liečených osôb: farmakokinetický riadený dávkovací režim prispôbený individuálnym účastníkom (v rozsahu 20 až 80 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 72 ± 6 hodín, $n=23$) so štandardným profylaktickým dávkovacím režimom (20 až 40 IU/kg každých 48 ± 6 hodín, $n=30$). Farmakokinetický riadený dávkovací režim (podľa osobitného vzorca) bol zacielený na udržanie minimálnych hladín (tzv. trough level) faktora VIII $\geq 1\%$ v intervale medzi dávkovaním 72 hodín. Údaje z tejto štúdie ukazujú, že tieto dva profylaktické dávkovacie režimy sú porovnateľné, čo sa týka redukcie miery krvácania.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ADVATE vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII) pri „indukcii imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII), u ktorých vznikli inhibítory faktora VIII“ a „liečbe a profylaxii krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený deficit faktora VIII)“. (Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Všetky farmakokinetické štúdie s ADVATE boli vykonávané u predtým liečených pacientov s ťažkou až stredne ťažkou hemofíliou A (východiskový faktor VIII $\leq 2\%$). Analýza vzoriek plazmy bola vykonávaná v centrálnom laboratóriu použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti.

Celkovo 195 pacientov s ťažkou hemofíliou A (faktor VIII na začiatku liečby $< 1\%$) poskytlo

farmakokinetické (FK) parametre, ktoré boli začlenené do FK analytického súboru „per-protocol“. Kategórie týchto analýz pre dojčatá (1 mesiac do < 2 rokov veku), deti (2 až < 5 rokov veku), staršie deti (5 až < 12 rokov veku), mladistvých (12 až < 18 rokov veku) a dospelých (18 rokov veku a starší) boli použité na sumarizáciu FK parametrov, kde vek bol definovaný ako vek v dobe FK infúzie.

Tabuľka 3 Súhrn farmakokinetických parametrov ADVATE podľa vekovej skupiny pacientov s ťažkou hemofíliou A (faktor VIII na začiatku liečby < 1 %)					
Parameter (priemer ± štandardná odchýlka)	Dojčatá (n=5)	Deti (n=30)	Staršie deti (n=18)	Mladiství (n=33)	Dospelí (n=109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Upravené progresívne obnovenie hladiny C _{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Polčas (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximálna plazmatická koncentrácia po infúzii (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Priemerný rezidenčný čas (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distribučný objem v ustálenom stave (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klírens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Vypočítané ako (C_{max} – faktor VIII na začiatku liečby) delené dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximálny nameraný faktor VIII po infúzii.

Bezpečnosť a hemostatická účinnosť lieku ADVATE v pediatrickej populácii sú podobné ako tieto parametre u dospelých pacientov. Upravené obnovenie a konečný polčas (t_{1/2}) boli približne o 20% nižšie u mladších detí (mladších ako 6 rokov) ako u dospelých, čo je v súlade so známym vyšším objemom plazmy na kilogram telesnej hmotnosti u mladších pacientov.

Aktuálne nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o ADVATE u predtým neliečených pacientov.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxikológie, toxicity po opakovanom podaní, lokálnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Prášok

Manitol

Chlorid sodný

Histidín

Trehalóza

Chlorid vápenatý

Trometamol

Polysorbát 80

Glutatión (redukovaný)

Rozpúšťadlo

Sterilizovaná voda na injekciu

6.2. Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii: z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Avšak chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola pri teplote 25 °C preukázaná na 3 hodiny.

V rámci času použiteľnosti sa liek môže uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. Na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného uchovávaní pri izbovej teplote. Liek sa nesmie vrátiť späť do chladničky.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Injekčnú liekovku s liekom uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

ADVATE v systéme BAXJECT III: Uzavretý blister uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú vyrobené zo skla typu I a uzatvorené chlorobutylóvými alebo brombutylóvými gumenými zátkami. Liek sa dodáva v jednej z nasledujúcich foriem:

- ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Každé balenie obsahuje injekčnú liekovku s práškom, 5 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pomôcku na rekonštitúciu (BAXJECT II).
- ADVATE v systéme BAXJECT III: Každé balenie obsahuje systém BAXJECT v uzavretom blistri (injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú zabudované v systéme na rekonštitúciu).

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ADVATE sa podáva intravenózne po rekonštitúcii lieku.

Pripravený roztok sa má skontrolovať vizuálne, či neobsahuje cudzorodé častice a či nemá zmenenú farbu.

Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Nepoužívajte zakalené roztoky alebo roztoky s usadeninami.

- Na podávanie je potrebné použiť injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.
- Použite do troch hodín po príprave.
- Po príprave liek neuchovávať v chladničke.
- Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Príprava roztoku s pomôckou BAXJECT II

- Na rekonštitúciu použite len pribalenú sterilizovanú vodu na injekciu a pomôcku na rekonštitúciu.
 - Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 - Má byť použitá aseptická technika
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte injekčnú liekovku s práškom ADVATE a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C - 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky s práškom a uzáver z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom
 4. Očistite zátky tampónmi napustenými alkoholom. Injekčné liekovky umiestnite na rovný čistý povrch.
 5. Otvorte balenie pomôcky BaxJect II odtrhnutím papierového viečka bez toho, aby ste sa dotkli vnútorných (Obr. a). Nevyberajte pomôcku z balenia. Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 6. Otočte balenie nahor a prepichnete zátku rozpúšťadla čírym plastovým bodcom. Uchopte balenie za jeho okraj a stiahnite balenie z BAXJECTu II (Obr. b). Neodstraňujte modré viečko z pomôcky BAXJECT II.
 7. Na rekonštitúciu sa má použiť len pribalená sterilizovaná voda na injekciu a pomôcka na rekonštitúciu. S BAXJECTom II pripevneným na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom obráťte systém tak, aby bola injekčná liekovka s rozpúšťadlom navrchu. Bielym plastovým bodcom prepichnete zátku prášku ADVATE. Vákuum nasaje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom ADVATE (Obr. c).
 8. Jemne rozvirkte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Obr. a



Obr. b



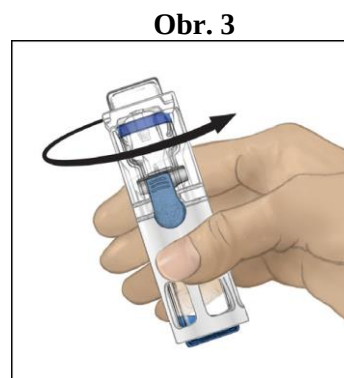
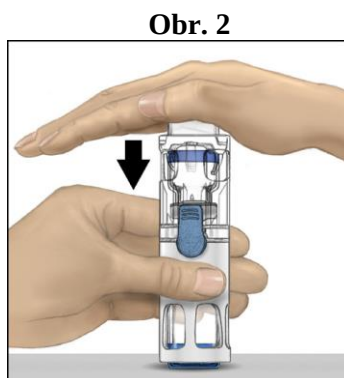
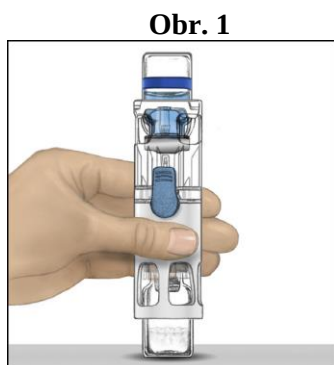
Obr. c



Príprava roztoku so systémom BAXJECT III

- Ak viečko úplne neutesňuje blister, výrobok nepoužívajte.
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte uzavretý blister (obsahuje injekčnú liekovku s práškom a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zabudované v systéme na rekonštitúciu) z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C a 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Otvorte balenie ADVATE odlepením viečka. Vyberte systém BAXJECT III z blistra.
 4. Položte liek ADVATE na rovný povrch s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom nahor (Obr. 1). Injekčná liekovka s rozpúšťadlom má modrý prúžok. Neodstraňujte modré viečko, až kým nedostanete pokyn v ďalšom kroku.
 5. Jednou rukou pridržiňte liek ADVATE v systéme BAXJECT III, druhou rukou pevne pritlačte na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom, kým systém úplne nezaklapne a rozpúšťadlo nezačne prúdiť do injekčnej liekovky ADVATE (Obr. 2). Systém nenakláňajte, kým sa prenos nedokončí.

6. Overte, že prenos rozpúšťadla je úplný. Jemne rozvrite, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.



Podávanie

Použite aseptickú techniku

Lieky podávané parenterálne sa pred podaním musia skontrolovať, či neobsahujú pevné častice, vždy keď to roztok a obal umožní. Použitý smie byť len číry a bezfarebný roztok.

1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu II/BAXJECTu III. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu II/BAXJECTu III.
2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu.
3. Odpojte injekčnú striekačku.
4. Pripojte krídolkovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Roztok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorá pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (pozri časti 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viedeň
Rakúsko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. marec 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 IU* ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu**. Po rekonštitúcii ADVATE obsahuje približne 125 IU ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu/ml.

Účinnosť (medzinárodné jednotky, IU) sa stanovuje pomocou chromogénneho testu Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita lieku ADVATE je približne 4 520-11 300 IU/mg proteínu. Alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA)) je čistený proteín s 2332 aminokyselinami. Je produkováný rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese hamster ovary, CHO). Pripravený bez prídavku akýchkoľvek (exogénnych) ľudských alebo zvieracích proteínov v procese bunkovej kultivácie, purifikácie alebo konečnej úpravy.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,45 mmol sodíka (10 mg) v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: biely až sivobiely drobný prášok.

Rozpúšťadlo: číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Liek ADVATE je indikovaný vo všetkých vekových skupinách.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára skúseného v liečbe hemofílie a so zabezpečenou okamžitou resuscitáciou v prípade anafylaxie.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej terapie závisí od závažnosti nedostatku faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (International Units, IU), ktoré sa vzťahujú na štandard WHO pre lieky s faktorom VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď percentuálne (v relácii k normálnej ľudskej plazme) alebo v IU (podľa medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Liečba on demand (podľa potreby)

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu plazmatického faktora VIII o 2 IU/dl. Potrebná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadovaný vzostup faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku 1:

Tabuľka 1 Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch		
Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krvácajúca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dovtedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dovtedy, kým nepominie stav ohrozenia života.
Chirurgický zákrok		
<i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba.	30 – 60	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu.
<i>Veľký</i>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôbiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

V priebehu liečby sa odporúča primerané stanovovanie hladín plazmatického faktora VIII ako návod na určovanie podávanej dávky a frekvencie opakovaných injekcií. Predovšetkým v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné presné sledovanie substitučnej terapie skúškami aktivity plazmatického faktora VIII. Reakcie jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môžu *in vivo* odlišovať a dosiahnuť odlišné hladiny obnovenia faktora VIII a preukázať rôzne polčasy.

Profylaxia

Na dlhodobú profylaxiu krvácania u pacientov s ťažkou hemofiliou A sú zvyčajné dávky 20 až 40 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch od 2 do 3 dní.

Pediatrická populácia

Dávkovanie pre liečbu on demand sa u pediatrických pacientov (0 až 18 rokov veku) nelíši od dospelých pacientov. U pacientov mladších ako 6 rokov sa na profylaktickú terapiu odporúča dávkovanie 20 až 50 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti 3 až 4-krát do týždňa.

Spôsob podávania

ADVATE sa má podávať intravenóznou cestou. V prípade, že liek nepodáva zdravotnícky pracovník je nutné jeho náležité zaškolenie.

Rýchlosť podávania sa má ustáliť podľa toho, ako to pacientovi najviac vyhovuje a smie dosiahnuť maximálne 10 ml/min.

Po rekonstitúcii je roztok číry, bezfarebný, bez cudzorodých častíc s pH medzi 6,7 až 7,3.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na proteíny myši alebo škrečka.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

U ADVATE boli hlásené reakcie z precitlivenosti alergického typu vrátane anafylaxie a prejavili sa závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením. Liek obsahuje stopy proteínov myši a škrečka. Pacienti majú byť upozornení, že ak sa vyskytnú príznaky precitlivenosti, odporúča sa používanie lieku okamžite prerušiť a kontaktovať svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o prvotných príznakoch reakcií z precitlivenosti zahŕňajúcich vyrážky, generalizovanú žihľavku, pocit tiesne na hrudníku, pískavé dýchanie, hypotenzia a anafylaxiu.

V prípade šoku má byť zavedená štandardná lekárska liečba šoku.

Kvôli poklesu injekčného objemu pre liek ADVATE rozpusteného v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie, ak sa vyskytnú reakcie z precitlivenosti, je menej času na reakciu zastavením injekcie. Počas injekcie lieku ADVATE rozpusteného v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie sa preto odporúča opatrnosť, najmä u detí.

Inhibítory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofiliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibítory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z akéhokoľvek lieku na iný boli pozorne sledovaní na výskyt inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie s inhibítormi faktora VIII.

Nesprávna aplikácia lieku ADVATE

Nesprávna aplikácia (intraarteriálna alebo paravenózna) lieku ADVATE, rozpusteného v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie, môže spôsobiť mierne krátkodobé reakcie v mieste podania, ako sú podliatina a erytém.

Komplikácie liečby súvisiace s katétrom

Ak je potrebný centrálny venózný katéter (CVK), musí sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVK vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zváženie v súvislosti s pomocnou látkou

Sodík

Tento liek obsahuje 10 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu.

Dôrazne odporúčame, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE pacientovi, zapísali názov a číslo šarže lieku, a tak sa uchovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia:

Uvedené upozornenia a opatrenia pri používaní sa týkajú detí aj dospelých.

4.5. Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s ADVATE.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie s faktorom VIII na zvieratách. Vzhľadom k zriedkavému výskytu hemofílie A u žien, nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa použitia faktora VIII počas gravidity a laktácie. Z tohto dôvodu má byť faktor VIII používaný počas gravidity a dojčenia iba v nevyhnutných prípadoch.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ADVATE nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Klinické štúdie s ADVATE zahŕňali 418 účastníkov vystavených najmenej raz lieku ADVATE hlásiacich celkovo 93 nežiaducich liekových reakcií (adverse drug reactions, ADR). ADR, ktoré

sa vyskytli s najväčšou frekvenciou, boli vznik neutralizačných protilátok faktora VIII (inhibítorov), bolesť hlavy, a horúčka.

Reakcie precitlivenosti alebo alergické reakcie (ako angioedém, pálenie a pichanie v mieste infúzie, zimnica, začervenanie kože, generalizovaná žihľavka, bolesť hlavy, vyrážky, hypotenzia, letargia, nauzea, nepokoj, tachykardia, pocit tiesne na hrudníku, mravčenie, vracanie, pískavé dýchanie) boli pozorované zriedkavo, a v niektorých prípadoch sa z nich môže vyvinúť závažná anafylaxia (vrátane šoku).

Môže byť pozorovaný vznik protilátok proti proteínu myši alebo škrečka so súvisiacimi reakciami precitlivenosti.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane ADVATE, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka 2 uvádza frekvenciu nežiaducich liekových reakcií v klinických štúdiách a v spontánne hlásených prípadoch. Táto tabuľka je podľa klasifikácie orgánových systémov MEDRA (SOC a preferovaných termínov).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
Infekcie a nákazy	Chrípka	Menej časté
	Laryngitída	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP) ^d Veľmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitída	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Nie je známe
	Precitlivenosť ^c	Nie je známe
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Závrat	Menej časté
	Porucha pamäte	Menej časté
	Synkopa	Menej časté
	Tremor	Menej časté
	Migréna	Menej časté
	Porucha chuti	Menej časté
Poruchy oka	Zápal oka	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
Poruchy ciev	Hematóm	Menej časté
	Návaly tepla	Menej časté
	Bledosť	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Menej časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Menej časté
	Nevoľnosť	Menej časté
	Vracanie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrbenie	Menej časté

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
	Vyrážka	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté
	Žihľavka	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté
	Periférny edém	Menej časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté
	Hrudný dyskomfort	Menej časté
	Zimnica	Menej časté
	Nezvyčajný pocit	Menej časté
	Hemátóm v mieste punkcie cievy	Menej časté
	Únava	Nie je známe
	Reakcia v mieste injekcie	Nie je známe
	Nevoľnosť	Nie je známe
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený počet monocytov	Menej časté
	Znížená hladina koagulačného faktora VIII ^b	Menej časté
	Znížený hematokrit	Menej časté
	Abnormálne výsledky laboratórných testov	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Postprocedurálna komplikácia	Menej časté
	Postprocedurálne krvácanie	Menej časté
	Reakcia v mieste podania	Menej časté

- a) Vypočítané na základe celkového počtu pacientov, ktorí dostávali ADVATE (418).
- b) U jedného pacienta sa počas kontinuálnej infúzie ADVATE po operácii (pooperačné dni 10 - 14) vyskytli neočakávane znížené hladiny koagulačného faktora VIII. Hemostáza bola počas tohto obdobia stále udržiavaná a ako hladina faktora VIII, tak aj hodnoty klírensu sa vrátili na dostatočné hodnoty do 15. pooperačného dňa. Skúšky inhibítora faktora VIII uskutočnené po ukončení kontinuálnej infúzie a v závere štúdie boli negatívne.
- c) Nežiaduce reakcie vysvetlené v časti nižšie.
- d) Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

Opis vybratých nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie špecifické pre pozostatky z výrobného procesu

Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti proteínu buniek ovárií čínskeho škrečka (CHO), sa u 3 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 4 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje, ale nemal žiadne klinické príznaky. Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti myším IgG, sa u 10 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 2 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje. Štyria z týchto pacientov hlásili jednotlivé prípady urtikárie, pruritu, vyrážky a mierne zvýšeného počtu eozinofilov v rámci opakovaných expozícií lieku v štúdií.

Precitlivenosť

Reakcie alergického typu vrátane anafylaxie, ktoré sa prejavili závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením.

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách neboli uvedené žiadne vekovo špecifické rozdiely v nežiaducich reakciách iné ako vznik inhibítorov u predtým neliečených detských pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami. ADVATE obsahuje rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog), glykoproteín ktorý je biologicky rovnocenný s glykoproteínu faktora VIII obsiahnutom v ľudskej plazme.

Alfaoktokog je glykoproteín skladajúci sa z 2332 aminokyselín s molekulárnou hmotnosťou približne 280 kD. Alfaoktokog sa pri podávaní infúziou hemofilickému pacientovi viaže na endogénny von Willebrandov faktor v pacientovom krvnom obeh. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, urýchľujúci konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a môže sa vytvoriť krvná zrazenina. Hemofília A je dedičná porucha zrážania krvi viazaná na pohlavie, spôsobená zníženými hladinami aktivity faktora VIII a má za následok profúzne krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, ktoré vzniká buď spontánne, alebo ako dôsledok úrazu alebo chirurgického zákroku. Plazmatické hladiny faktora VIII sa substitučnou liečbou zvyšujú, čo umožňuje dočasnú úpravu nedostatku faktora VIII a úpravu sklonu ku krvácaniu.

Boli sústredené údaje o vyvolaní imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s inhibítormi. V rámci čiastkovej štúdie PNP 060103 bola zdokumentovaná liečba ITI u 11 predtým neliečených pacientov (PUP). Bola vypracovaná retrospektívna hodnotiacia schéma pre 30 pediatrických pacientov s ITI (v štúdiu 060703). V rámci neintervenčného prospektívneho registra (PASS-INT-004) bola zdokumentovaná ITI u 44 pediatrických a dospelých pacientov, z ktorých 36 dokončilo liečbu ITI. Údaje ukazujú, že imunitnú toleranciu je možné dosiahnuť.

V štúdiu 060201 boli porovnávané dve dlhodobé profylaktické liečebné schémy u 53 predtým liečených osôb: farmakokinetický riadený dávkovací režim prispôbený individuálnym účastníkom (v rozsahu 20 až 80 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 72 ± 6 hodín, $n=23$) so štandardným profylaktickým dávkovacím režimom (20 až 40 IU/kg každých 48 ± 6 hodín, $n=30$). Farmakokinetický riadený dávkovací režim (podľa osobitného vzorca) bol zacielený na udržanie minimálnych hladín (tzv. trough level) faktora VIII $\geq 1\%$ v intervale medzi dávkovaním 72 hodín. Údaje z tejto štúdie ukazujú, že tieto dva profylaktické dávkovacie režimy sú porovnateľné, čo sa týka redukcie miery krvácania.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ADVATE vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s hemofiliou A (vrodený deficit faktora VIII) pri „indukcii imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s hemofiliou A (vrodený deficit faktora VIII), u ktorých vznikli inhibítory faktora VIII“ a „liečbe a profylaxii krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený deficit faktora VIII)“.(Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Všetky farmakokinetické štúdie s ADVATE boli vykonávané u predtým liečených pacientov s ťažkou až stredne ťažkou hemofiliou A (východiskový faktor VIII $\leq$ 2%). Analýza vzoriek plazmy bola vykonávaná v centrálnom laboratóriu použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti.

Celkovo 195 pacientov s ťažkou hemofiliou A (faktor VIII na začiatku liečby $< 1\%$) poskytlo farmakokinetické (FK) parametre, ktoré boli začlenené do FK analytického súboru „per-protocol“. Kategórie týchto analýz pre dojčatá (1 mesiac do < 2 rokov veku), deti (2 až < 5 rokov veku), staršie deti (5 až < 12 rokov veku), mladistvých (12 až < 18 rokov veku) a dospelých (18 rokov veku a starší) boli použité na sumarizáciu FK parametrov, kde vek bol definovaný ako vek v dobe FK infúzie.

Tabuľka 3 Súhrn farmakokinetických parametrov ADVATE podľa vekovej skupiny pacientov s ťažkou hemofiliou A (faktor VIII na začiatku liečby $< 1\%$)					
Parameter (priemer $\pm$ štandardná odchýlka)	Dojčatá (n=5)	Deti (n=30)	Staršie deti (n=18)	Mladiství (n=33)	Dospelí (n=109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Upravené progresívne obnovenie hladiny C _{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Polčas (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
Maximálna plazmatická koncentrácia po infúzii (IU/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Priemerný rezidenčný čas (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
Distribučný objem v ustálenom stave (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
Klírens (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 Vypočítané ako (C_{max} – faktor VIII na začiatku liečby) delené dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximálny nameraný faktor VIII po infúzii.

Bezpečnosť a hemostatická účinnosť lieku ADVATE v pediatrickej populácii sú podobné ako tieto parametre u dospelých pacientov. Upravené obnovenie a konečný polčas ($t_{1/2}$) boli približne o 20% nižšie u mladších detí (mladších ako 6 rokov) ako u dospelých, čo je v súlade so známym vyšším objemom plazmy na kilogram telesnej hmotnosti u mladších pacientov.

Aktuálne nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o ADVATE u predtým neliečených pacientov.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxikológie, toxicity po opakovanom podaní, lokálnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdia lokálnej tolerancie u králikov ukázala, že liek ADVATE, rozpustený v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie, je po intravenóznom podaní dobre tolerovaný. Slabé prechodné začervenanie v mieste podania bolo pozorované po intraarteriálnej aplikácii a po paravenóznom podaní. Nedala sa však pozorovať žiadna korelácia nežiaducich histopatologických zmien, čo hovorí o prechodných vlastnostiach tohto zistenia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Prášok

Manitol

Chlorid sodný

Histidín

Trehalóza

Chlorid vápenatý

Trometamol

Polysorbát 80

Glutatión (redukovaný)

Rozpúšťadlo

Sterilizovaná voda na injekciu

6.2. Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii: z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Avšak chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola pri teplote 25 °C preukázaná na 3 hodiny.

V rámci času použiteľnosti sa liek môže uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. Na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného uchovávaní pri izbovej teplote. Liek sa nesmie vrátiť späť do chladničky.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Injekčnú liekovku s liekom uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

ADVATE v systéme BAXJECT III: Uzavretý blister uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka s práškom a 2 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú vyrobené zo skla typu I a uzatvorené chlorobutylóvymi alebo bromobutylóvymi gumenými zátkami. Liek sa dodáva v jednej z nasledujúcich foriem:

- ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Každé balenie obsahuje injekčnú liekovku s práškom, 2 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pomôcku na rekonštitúciu (BAXJECT II).
- ADVATE v systéme BAXJECT III: Každé balenie obsahuje systém BAXJECT v uzavretom blistri (injekčná liekovka s práškom a 2 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú zabudované v systéme na rekonštitúciu).

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ADVATE sa podáva intravenózne po rekonštitúcii lieku.

Pripravený roztok sa má skontrolovať vizuálne, či neobsahuje cudzorodé častice a či nemá zmenenú farbu.

Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Nepoužívajte zakalené roztoky alebo roztoky s usadeninami.

- Na podávanie je potrebné použiť injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.
- Použite do troch hodín po príprave.
- Po príprave liek neuchovávajte v chladničke.
- Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Príprava roztoku s pomôckou BAXJECT II

- Na rekonštitúciu použite len pribalenú sterilizovanú vodu na injekciu a pomôcku na rekonštitúciu.
 - Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 - Má byť použitá aseptická technika
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte injekčnú liekovku s práškom ADVATE a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C - 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky s práškom a uzáver z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom
 4. Očistite zátky tampónmi napustenými alkoholom. Injekčné liekovky umiestnite na rovný čistý povrch.
 5. Otvorte balenie pomôcky BaxJect II odtrhnutím papierového viečka bez toho, aby ste sa dotkli vnútrajška (Obr. a). Nevyberajte pomôcku z balenia. Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 6. Otočte balenie nahor a prepichnete zátku rozpúšťadla čírym plastovým bodcom. Uchopte balenie za jeho okraj a stiahnite balenie z BAXJECTu II (Obr. b). Neodstraňujte modré viečko z pomôcky BAXJECT II.
 7. Na rekonštitúciu sa má použiť len pribalená sterilizovaná voda na injekciu a pomôcka na rekonštitúciu. S BAXJECTom II pripevneným na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom obráťte systém tak, aby bola injekčná liekovka s rozpúšťadlom navrchu. Bielym plastovým bodcom prepichnete zátku prášku ADVATE. Vákuum nasaje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom ADVATE (Obr. c).
 8. Jemne rozvírte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Obr. a



Obr. b



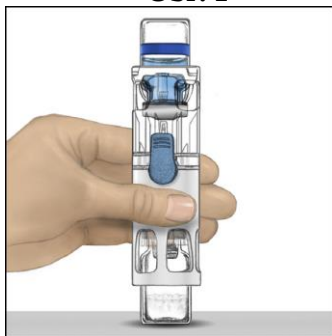
Obr. c



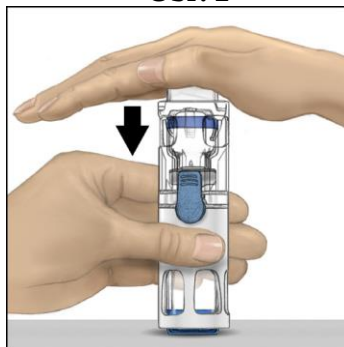
Príprava roztoku so systémom BAXJECT III

- Ak viečko úplne neutesňuje blister, výrobok nepoužívajte.
- 1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte uzavretý blister (obsahuje injekčnú liekovku s práškom a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zabudované v systéme na rekonštitúciu) z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C a 25 °C).
- 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
- 3. Otvorte balenie ADVATE odlepením viečka. Vyberte systém BAXJECT III z blistra.
- 4. Položte liek ADVATE na rovný povrch s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom nahor (Obr. 1). Injekčná liekovka s rozpúšťadlom má modrý prúžok. Neodstraňujte modré viečko, až kým nedostanete pokyn v ďalšom kroku.
- 5. Jednou rukou pridržte liek ADVATE v systéme BAXJECT III, druhou rukou pevne pritlačte na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom, kým systém úplne nezaklapne a rozpúšťadlo nezačne prúdiť do injekčnej liekovky ADVATE (Obr. 2). Systém nenakláňajte, kým sa prenos nedokončí.
- 6. Overte, že prenos rozpúšťadla je úplný. Jemne rozvrite, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

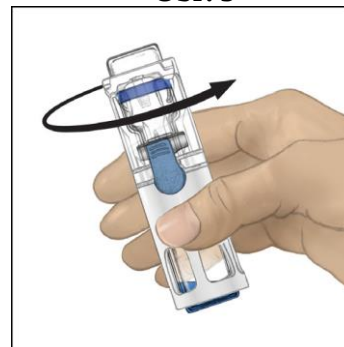
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávanie

Použite aseptickú techniku

Lieky podávané parenterálne sa pred podaním musia skontrolovať, či neobsahujú pevné častice, vždy keď to roztok a obal umožní. Použitý smie byť len číry a bezfarebný roztok.

1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu II/BAXJECTu III. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu II/BAXJECTu III.
2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu.
3. Odpojte injekčnú striekačku.
4. Pripojte krídlovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Roztok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorú pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (pozri časti 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viedeň
Rakúsko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/271/007

EU/1/03/271/017

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. marec 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 IU* ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu**. Po rekonštitúcii ADVATE obsahuje približne 250 IU ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu/ml.

Účinnosť (medzinárodné jednotky, IU) sa stanovuje pomocou chromogénneho testu Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita lieku ADVATE je približne 4 520-11 300 IU/mg proteínu. Alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA)) je čistený proteín s 2332 aminokyselinami. Je produkováný rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese hamster ovary, CHO). Pripravený bez prídavku akýchkoľvek (exogénnych) ľudských alebo zvieracích proteínov v procese bunkovej kultivácie, purifikácie alebo konečnej úpravy.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,45 mmol sodíka (10 mg) v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: biely až sivobiely drobný prášok.

Rozpúšťadlo: číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Liek ADVATE je indikovaný vo všetkých vekových skupinách.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára skúseného v liečbe hemofílie a so zabezpečenou okamžitou resuscitáciou v prípade anafylaxie.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej terapie závisí od závažnosti nedostatku faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (International Units, IU), ktoré sa vzťahujú na štandard WHO pre lieky s faktorom VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď percentuálne (v relácii k normálnej ľudskej plazme) alebo v IU (podľa medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Liečba on demand (podľa potreby)

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu plazmatického faktora VIII o 2 IU/dl. Potrebná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadovaný vzostup faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku 1:

Tabuľka 1 Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch		
Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krvácajúca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dovtedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dovtedy, kým nepominie stav ohrozenia života.
Chirurgický zákrok		
<i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba.	30 – 60	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu.
<i>Veľký</i>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôbiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

V priebehu liečby sa odporúča primerané stanovovanie hladín plazmatického faktora VIII ako návod na určovanie podávanej dávky a frekvencie opakovaných injekcií. Predovšetkým v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné presné sledovanie substitučnej terapie skúškami aktivity plazmatického faktora VIII. Reakcie jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môžu *in vivo* odlišovať a dosiahnuť odlišné hladiny obnovenia faktora VIII a preukázať rôzne polčasy.

Profylaxia

Na dlhodobú profylaxiu krvácania u pacientov s ťažkou hemofiliou A sú zvyčajné dávky 20 až 40 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch od 2 do 3 dní.

Pediatrická populácia

Dávkovanie pre liečbu on demand sa u pediatrických pacientov (0 až 18 rokov veku) nelíši od dospelých pacientov. U pacientov mladších ako 6 rokov sa na profylaktickú terapiu odporúča dávkovanie 20 až 50 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti 3 až 4-krát do týždňa.

Spôsob podávania

ADVATE sa má podávať intravenóznou cestou. V prípade, že liek nepodáva zdravotnícky pracovník je nutné jeho náležité zaškolenie.

Rýchlosť podávania sa má ustáliť podľa toho, ako to pacientovi najviac vyhovuje a smie dosiahnuť maximálne 10 ml/min.

Po rekonštitúcii je roztok číry, bezfarebný, bez cudzorodých častíc s pH medzi 6,7 až 7,3.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na proteíny myši alebo škrečka.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

U ADVATE boli hlásené reakcie z precitlivenosti alergického typu vrátane anafylaxie a prejavili sa závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením. Liek obsahuje stopy proteínov myši a škrečka. Pacienti majú byť upozornení, že ak sa vyskytnú príznaky precitlivenosti, odporúča sa používanie lieku okamžite prerušiť a kontaktovať svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o prvotných príznakoch reakcií z precitlivenosti zahŕňajúcich vyrážky, generalizovanú žihľavku, pocit tiesne na hrudníku, pískavé dýchanie, hypotenzia a anafylaxiu.

V prípade šoku má byť zavedená štandardná lekárska liečba šoku.

Kvôli poklesu injekčného objemu pre liek ADVATE rozpusteného v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie, ak sa vyskytnú reakcie z precitlivenosti, je menej času na reakciu zastavením injekcie. Počas injekcie lieku ADVATE rozpusteného v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie sa preto odporúča opatrnosť, najmä u detí.

Inhibítory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofiliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibítory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z akéhokoľvek lieku na iný boli pozorne sledovaní na výskyt inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie s inhibítormi faktora VIII.

Nesprávna aplikácia lieku ADVATE

Nesprávna aplikácia (intraarteriálna alebo paravenózna) lieku ADVATE, rozpusteného v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie, môže spôsobiť mierne krátkodobé reakcie v mieste podania, ako sú podliatina a erytém.

Komplikácie liečby súvisiace s katétrom

Ak je potrebný centrálny venózný katéter (CVK), musí sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVK vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zváženie s súvislosťou s pomocnou látkou

Sodík

Tento liek obsahuje 10 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu.

Dôrazne odporúčame, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE pacientovi, zapísali názov a číslo šarže lieku, a tak sa uchovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia:

Uvedené upozornenia a opatrenia pri používaní sa týkajú detí aj dospelých.

4.5. Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s ADVATE.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie s faktorom VIII na zvieratách. Vzhľadom k zriedkavému výskytu hemofílie A u žien, nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa použitia faktora VIII počas gravidity a laktácie. Z tohto dôvodu má byť faktor VIII používaný počas gravidity a dojčenia iba v nevyhnutných prípadoch.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ADVATE nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Klinické štúdie s ADVATE zahŕňali 418 účastníkov vystavených najmenej raz lieku ADVATE hlásiacich celkovo 93 nežiaducich liekových reakcií (adverse drug reactions, ADR). ADR, ktoré

sa vyskytli s najväčšou frekvenciou, boli vznik neutralizačných protilátok faktora VIII (inhibítorov), bolesť hlavy, a horúčka.

Reakcie precitlivenosti alebo alergické reakcie (ako angioedém, pálenie a pichanie v mieste infúzie, zimnica, začervenanie kože, generalizovaná žihľavka, bolesť hlavy, vyrážky, hypotenzia, letargia, nauzea, nepokoj, tachykardia, pocit tiesne na hrudníku, mravčenie, vracanie, pískavé dýchanie) boli pozorované zriedkavo, a v niektorých prípadoch sa z nich môže vyvinúť závažná anafylaxia (vrátane šoku).

Môže byť pozorovaný vznik protilátok proti proteínu myši alebo škrečka so súvisiacimi reakciami precitlivenosti.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane ADVATE, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka 2 uvádza frekvenciu nežiaducich liekových reakcií v klinických štúdiách a v spontánne hlásených prípadoch. Táto tabuľka je podľa klasifikácie orgánových systémov MEDRA (SOC a preferovaných termínov).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
Infekcie a nákazy	Chrípka	Menej časté
	Laryngitída	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP) ^d Veľmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitída	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Nie je známe
	Precitlivenosť ^c	Nie je známe
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Závrat	Menej časté
	Porucha pamäte	Menej časté
	Synkopa	Menej časté
	Tremor	Menej časté
	Migréna	Menej časté
	Porucha chuti	Menej časté
Poruchy oka	Zápal oka	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
Poruchy ciev	Hematóm	Menej časté
	Návaly tepla	Menej časté
	Bledosť	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Menej časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Menej časté
	Nevoľnosť	Menej časté
	Vracanie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrbenie	Menej časté

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
	Vyrážka	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté
	Žihľavka	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté
	Periférny edém	Menej časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté
	Hrudný dyskomfort	Menej časté
	Zimnica	Menej časté
	Nezvyčajný pocit	Menej časté
	Hemátóm v mieste punkcie cievy	Menej časté
	Únava	Nie je známe
	Reakcia v mieste injekcie	Nie je známe
	Nevoľnosť	Nie je známe
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený počet monocytov	Menej časté
	Znížená hladina koagulačného faktora VIII ^b	Menej časté
	Znížený hematokrit	Menej časté
	Abnormálne výsledky laboratórných testov	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Postprocedurálna komplikácia	Menej časté
	Postprocedurálne krvácanie	Menej časté
	Reakcia v mieste podania	Menej časté

- a) Vypočítané na základe celkového počtu pacientov, ktorí dostávali ADVATE (418).
- b) U jedného pacienta sa počas kontinuálnej infúzie ADVATE po operácii (pooperačné dni 10 - 14) vyskytli neočakávane znížené hladiny koagulačného faktora VIII. Hemostáza bola počas tohto obdobia stále udržiavaná a ako hladina faktora VIII, tak aj hodnoty klírensu sa vrátili na dostatočné hodnoty do 15. pooperačného dňa. Skúšky inhibítora faktora VIII uskutočnené po ukončení kontinuálnej infúzie a v závere štúdie boli negatívne.
- c) Nežiaduce reakcie vysvetlené v časti nižšie.
- d) Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

Opis vybratých nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie špecifické pre pozostatky z výrobného procesu

Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti proteínu buniek ovárií čínskeho škrečka (CHO), sa u 3 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 4 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje, ale nemal žiadne klinické príznaky. Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti myším IgG, sa u 10 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 2 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje. Štyria z týchto pacientov hlásili jednotlivé prípady urtikárie, pruritu, vyrážky a mierne zvýšeného počtu eozinofilov v rámci opakovaných expozícií lieku v štúdií.

Precitlivenosť

Reakcie alergického typu vrátane anafylaxie, ktoré sa prejavili závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením.

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách neboli uvedené žiadne vekovo špecifické rozdiely v nežiaducich reakciách iné ako vznik inhibítorov u predtým neliečených detských pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami. ADVATE obsahuje rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog), glykoproteín ktorý je biologicky rovnocenný s glykoproteínu faktora VIII obsiahnutom v ľudskej plazme.

Alfaoktokog je glykoproteín skladajúci sa z 2332 aminokyselín s molekulárnou hmotnosťou približne 280 kD. Alfaoktokog sa pri podávaní infúziou hemofilickému pacientovi viaže na endogénny von Willebrandov faktor v pacientovom krvnom obeh. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, urýchľujúci konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a môže sa vytvoriť krvná zrazenina. Hemofília A je dedičná porucha zrážania krvi viazaná na pohlavie, spôsobená zníženými hladinami aktivity faktora VIII a má za následok profúzne krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, ktoré vzniká buď spontánne, alebo ako dôsledok úrazu alebo chirurgického zákroku. Plazmatické hladiny faktora VIII sa substitučnou liečbou zvyšujú, čo umožňuje dočasnú úpravu nedostatku faktora VIII a úpravu sklonu ku krvácaniu.

Boli sústredené údaje o vyvolaní imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s inhibítormi. V rámci čiastkovej štúdie PNP 060103 bola zdokumentovaná liečba ITI u 11 predtým neliečených pacientov (PUP). Bola vypracovaná retrospektívna hodnotiacia schéma pre 30 pediatrických pacientov s ITI (v štúdiu 060703). V rámci neintervenčného prospektívneho registra (PASS-INT-004) bola zdokumentovaná ITI u 44 pediatrických a dospelých pacientov, z ktorých 36 dokončilo liečbu ITI. Údaje ukazujú, že imunitnú toleranciu je možné dosiahnuť.

V štúdiu 060201 boli porovnávané dve dlhodobé profylaktické liečebné schémy u 53 predtým liečených osôb: farmakokinetický riadený dávkovací režim prispôbený individuálnym účastníkom (v rozsahu 20 až 80 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 72 ± 6 hodín, $n=23$) so štandardným profylaktickým dávkovacím režimom (20 až 40 IU/kg každých 48 ± 6 hodín, $n=30$). Farmakokinetický riadený dávkovací režim (podľa osobitného vzorca) bol zacielený na udržanie minimálnych hladín (tzv. trough level) faktora VIII $\geq 1\%$ v intervale medzi dávkovaním 72 hodín. Údaje z tejto štúdie ukazujú, že tieto dva profylaktické dávkovacie režimy sú porovnateľné, čo sa týka redukcie miery krvácania.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ADVATE vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s hemofiliou A (vrodený deficit faktora VIII) pri „indukcii imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s hemofiliou A (vrodený deficit faktora VIII), u ktorých vznikli inhibítory faktora VIII“ a „liečbe a profylaxii krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený deficit faktora VIII)“.(Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Všetky farmakokinetické štúdie s ADVATE boli vykonávané u predtým liečených pacientov s ťažkou až stredne ťažkou hemofiliou A (východiskový faktor VIII $\leq$ 2%). Analýza vzoriek plazmy bola vykonávaná v centrálnom laboratóriu použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti.

Celkovo 195 pacientov s ťažkou hemofiliou A (faktor VIII na začiatku liečby $< 1\%$) poskytlo farmakokinetické (FK) parametre, ktoré boli začlenené do FK analytického súboru „per-protocol“. Kategórie týchto analýz pre dojčatá (1 mesiac do < 2 rokov veku), deti (2 až < 5 rokov veku), staršie deti (5 až < 12 rokov veku), mladistvých (12 až < 18 rokov veku) a dospelých (18 rokov veku a starší) boli použité na sumarizáciu FK parametrov, kde vek bol definovaný ako vek v dobe FK infúzie.

Tabuľka 3 Súhrn farmakokinetických parametrov ADVATE podľa vekovej skupiny pacientov s ťažkou hemofiliou A (faktor VIII na začiatku liečby $< 1\%$)					
Parameter (priemer $\pm$ štandardná odchýlka)	Dojčatá (n=5)	Deti (n=30)	Staršie deti (n=18)	Mladiství (n=33)	Dospelí (n=109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Upravené progresívne obnovenie hladiny C _{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Polčas (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
Maximálna plazmatická koncentrácia po infúzii (IU/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Priemerný rezidenčný čas (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
Distribučný objem v ustálenom stave (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
Klírens (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 Vypočítané ako (C_{max} – faktor VIII na začiatku liečby) delené dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximálny nameraný faktor VIII po infúzii.

Bezpečnosť a hemostatická účinnosť lieku ADVATE v pediatrickej populácii sú podobné ako tieto parametre u dospelých pacientov. Upravené obnovenie a konečný polčas ($t_{1/2}$) boli približne o 20% nižšie u mladších detí (mladších ako 6 rokov) ako u dospelých, čo je v súlade so známym vyšším objemom plazmy na kilogram telesnej hmotnosti u mladších pacientov.

Aktuálne nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o ADVATE u predtým neliečených pacientov.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxikológie, toxicity po opakovanom podaní, lokálnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdia lokálnej tolerancie u králikov ukázala, že liek ADVATE, rozpustený v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie, je po intravenóznom podaní dobre tolerovaný. Slabé prechodné začervenanie v mieste podania bolo pozorované po intraarteriálnej aplikácii a po paravenóznom podaní. Nedala sa však pozorovať žiadna korelácia nežiaducich histopatologických zmien, čo hovorí o prechodných vlastnostiach tohto zistenia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Prášok

Manitol

Chlorid sodný

Histidín

Trehalóza

Chlorid vápenatý

Trometamol

Polysorbát 80

Glutatión (redukovaný)

Rozpúšťadlo

Sterilizovaná voda na injekciu

6.2. Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii: z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Avšak chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola pri teplote 25 °C preukázaná na 3 hodiny.

V rámci času použiteľnosti sa liek môže uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. Na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného uchovávaní pri izbovej teplote. Liek sa nesmie vrátiť späť do chladničky.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Injekčnú liekovku s liekom uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

ADVATE v systéme BAXJECT III: Uzavretý blister uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka s práškom a 2 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú vyrobené zo skla typu I a uzavreté chlorobutylóvymi alebo bromobutylóvymi gumenými zátkami. Liek sa dodáva v jednej z nasledujúcich foriem:

- ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Každé balenie obsahuje injekčnú liekovku s práškom, 2 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pomôcku na rekonštitúciu (BAXJECT II).
- ADVATE v systéme BAXJECT III: Každé balenie obsahuje systém BAXJECT v uzavretom blistri (injekčná liekovka s práškom a 2 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú zabudované v systéme na rekonštitúciu).

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ADVATE sa podáva intravenózne po rekonštitúcii lieku.

Pripravený roztok sa má skontrolovať vizuálne, či neobsahuje cudzorodé častice a či nemá zmenenú farbu.

Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Nepoužívajte zakalené roztoky alebo roztoky s usadeninami.

- Na podávanie je potrebné použiť injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.
- Použite do troch hodín po príprave.
- Po príprave liek neuchovávajte v chladničke.
- Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Príprava roztoku s pomôckou BAXJECT II

- Na rekonštitúciu použite len pribalenú sterilizovanú vodu na injekciu a pomôcku na rekonštitúciu.
 - Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 - Má byť použitá aseptická technika
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte injekčnú liekovku s práškom ADVATE a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C - 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky s práškom a uzáver z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom
 4. Očistite zátky tampónmi napustenými alkoholom. Injekčné liekovky umiestnite na rovný čistý povrch.
 5. Otvorte balenie pomôcky BaxJect II odtrhnutím papierového viečka bez toho, aby ste sa dotkli vnútra (Obr. a). Nevyberajte pomôcku z balenia. Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 6. Otočte balenie nahor a prepichnete zátku rozpúšťadla čírym plastovým bodcom. Uchopte balenie za jeho okraj a stiahnite balenie z BAXJECTu II (Obr. b). Neodstraňujte modré viečko z pomôcky BAXJECT II.
 7. Na rekonštitúciu sa má použiť len pribalená sterilizovaná voda na injekciu a pomôcka na rekonštitúciu. S BAXJECTom II pripevneným na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom obráťte systém tak, aby bola injekčná liekovka s rozpúšťadlom navrchu. Bielym plastovým bodcom prepichnete zátku prášku ADVATE. Vákuum nasaje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom ADVATE (Obr. c).
 8. Jemne rozvirkte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Obr. a



Obr. b



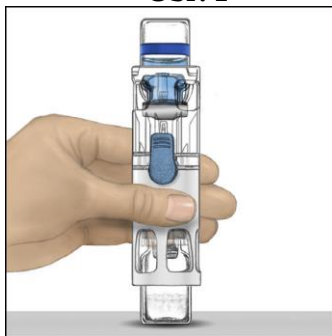
Obr. c



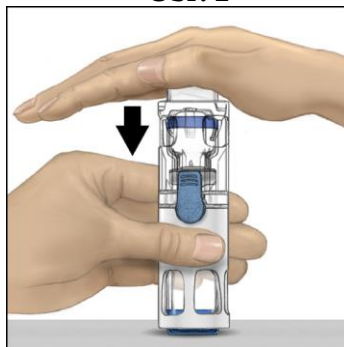
Príprava roztoku so systémom BAXJECT III

- Ak viečko úplne neutesňuje blister, výrobok nepoužívajte.
- 1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte uzavretý blister (obsahuje injekčnú liekovku s práškom a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zabudované v systéme na rekonštitúciu) z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C a 25 °C).
- 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
- 3. Otvorte balenie ADVATE odlepením viečka. Vyberte systém BAXJECT III z blistra.
- 4. Položte liek ADVATE na rovný povrch s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom nahor (Obr. 1). Injekčná liekovka s rozpúšťadlom má modrý prúžok. Neodstraňujte modré viečko, až kým nedostanete pokyn v ďalšom kroku.
- 5. Jednou rukou pridržte liek ADVATE v systéme BAXJECT III, druhou rukou pevne pritlačte na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom, kým systém úplne nezaklapne a rozpúšťadlo nezačne prúdiť do injekčnej liekovky ADVATE (Obr. 2). Systém nenakláňajte, kým sa prenos nedokončí.
- 6. Overte, že prenos rozpúšťadla je úplný. Jemne rozvrite, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

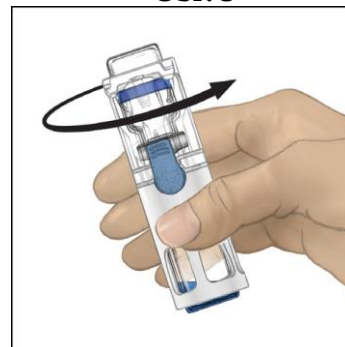
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávanie

Použite aseptickú techniku

Lieky podávané parenterálne sa pred podaním musia skontrolovať, či neobsahujú pevné častice, vždy keď to roztok a obal umožní. Použitý smie byť len číry a bezfarebný roztok.

1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu II/BAXJECTu III. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu II/BAXJECTu III.
2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu.
3. Odpojte injekčnú striekačku.
4. Pripojte krídlovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Roztok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorú pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (pozri časti 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viedeň
Rakúsko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/271/008

EU/1/03/271/018

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. marec 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1000 IU* ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu**. Po rekonštitúcii ADVATE obsahuje približne 500 IU ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu/ml.

Účinnosť (medzinárodné jednotky, IU) sa stanovuje pomocou chromogénneho testu Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita lieku ADVATE je približne 4 520-11 300 IU/mg proteínu. Alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA)) je čistený proteín s 2332 aminokyselinami. Je produkován rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese hamster ovary, CHO). Pripravený bez prídavku akýchkoľvek (exogénnych) ľudských alebo zvieracích proteínov v procese bunkovej kultivácie, purifikácie alebo konečnej úpravy.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,45 mmol sodíka (10 mg) v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: biely až sivobiely drobný prášok.

Rozpúšťadlo: číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Liek ADVATE je indikovaný vo všetkých vekových skupinách.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára skúseného v liečbe hemofílie a so zabezpečenou okamžitou resuscitáciou v prípade anafylaxie.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej terapie závisí od závažnosti nedostatku faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (International Units, IU), ktoré sa vzťahujú na štandard WHO pre lieky s faktorom VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď percentuálne (v relácii k normálnej ľudskej plazme) alebo v IU (podľa medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Liečba on demand (podľa potreby)

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu plazmatického faktora VIII o 2 IU/dl. Potrebná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadovaný vzostup faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku 1:

Tabuľka 1 Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch		
Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krvácajúca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dovtedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dovtedy, kým nepominie stav ohrozenia života.
Chirurgický zákrok		
<i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba.	30 – 60	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu.
<i>Veľký</i>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôbiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

V priebehu liečby sa odporúča primerané stanovovanie hladín plazmatického faktora VIII ako návod na určovanie podávanej dávky a frekvencie opakovaných injekcií. Predovšetkým v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné presné sledovanie substitučnej terapie skúškami aktivity plazmatického faktora VIII. Reakcie jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môžu *in vivo* odlišovať a dosiahnuť odlišné hladiny obnovenia faktora VIII a preukázať rôzne polčasy.

Profylaxia

Na dlhodobú profylaxiu krvácania u pacientov s ťažkou hemofiliou A sú zvyčajné dávky 20 až 40 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch od 2 do 3 dní.

Pediatrická populácia

Dávkovanie pre liečbu on demand sa u pediatrických pacientov (0 až 18 rokov veku) nelíši od dospelých pacientov. U pacientov mladších ako 6 rokov sa na profylaktickú terapiu odporúča dávkovanie 20 až 50 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti 3 až 4-krát do týždňa.

Spôsob podávania

ADVATE sa má podávať intravenóznou cestou. V prípade, že liek nepodáva zdravotnícky pracovník je nutné jeho náležité zaškolenie.

Rýchlosť podávania sa má ustáliť podľa toho, ako to pacientovi najviac vyhovuje a smie dosiahnuť maximálne 10 ml/min.

Po rekonštitúcii je roztok číry, bezfarebný, bez cudzorodých častíc s pH medzi 6,7 až 7,3.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na proteíny myši alebo škrečka.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

U ADVATE boli hlásené reakcie z precitlivenosti alergického typu vrátane anafylaxie a prejavili sa závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením. Liek obsahuje stopy proteínov myši a škrečka. Pacienti majú byť upozornení, že ak sa vyskytnú príznaky precitlivenosti, odporúča sa používanie lieku okamžite prerušiť a kontaktovať svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o prvotných príznakoch reakcií z precitlivenosti zahŕňajúcich vyrážky, generalizovanú žihľavku, pocit tiesne na hrudníku, pískavé dýchanie, hypotenzia a anafylaxiu.

V prípade šoku má byť zavedená štandardná lekárska liečba šoku.

Kvôli poklesu injekčného objemu pre liek ADVATE rozpusteného v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie, ak sa vyskytnú reakcie z precitlivenosti, je menej času na reakciu zastavením injekcie. Počas injekcie lieku ADVATE rozpusteného v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie sa preto odporúča opatrnosť, najmä u detí.

Inhibítory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofiliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibítory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z akéhokoľvek lieku na iný boli pozorne sledovaní na výskyt inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie s inhibítormi faktora VIII.

Nesprávna aplikácia lieku ADVATE

Nesprávna aplikácia (intraarteriálna alebo paravenózna) lieku ADVATE, rozpusteného v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie, môže spôsobiť mierne krátkodobé reakcie v mieste podania, ako sú podliatina a erytém.

Komplikácie liečby súvisiace s katétrom

Ak je potrebný centrálny venózný katéter (CVK), musí sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVK vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zváženie v súvislosti s pomocnou látkou

Sodík

Tento liek obsahuje 10 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu.

Dôrazne odporúčame, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE pacientovi, zapísali názov a číslo šarže lieku, a tak sa uchovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia:

Uvedené upozornenia a opatrenia pri používaní sa týkajú detí aj dospelých.

4.5. Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s ADVATE.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie s faktorom VIII na zvieratách. Vzhľadom k zriedkavému výskytu hemofílie A u žien, nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa použitia faktora VIII počas gravidity a laktácie. Z tohto dôvodu má byť faktor VIII používaný počas gravidity a dojčenia iba v nevyhnutných prípadoch.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ADVATE nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Klinické štúdie s ADVATE zahŕňali 418 účastníkov vystavených najmenej raz lieku ADVATE hlásiacich celkovo 93 nežiaducich liekových reakcií (adverse drug reactions, ADR). ADR, ktoré

sa vyskytli s najväčšou frekvenciou, boli vznik neutralizačných protilátok faktora VIII (inhibítorov), bolesť hlavy, a horúčka.

Reakcie precitlivenosti alebo alergické reakcie (ako angioedém, pálenie a pichanie v mieste infúzie, zimnica, začervenanie kože, generalizovaná žihľavka, bolesť hlavy, vyrážky, hypotenzia, letargia, nauzea, nepokoj, tachykardia, pocit tiesne na hrudníku, mravčenie, vracanie, pískavé dýchanie) boli pozorované zriedkavo, a v niektorých prípadoch sa z nich môže vyvinúť závažná anafylaxia (vrátane šoku).

Môže byť pozorovaný vznik protilátok proti proteínu myši alebo škrečka so súvisiacimi reakciami precitlivenosti.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane ADVATE, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka 2 uvádza frekvenciu nežiaducich liekových reakcií v klinických štúdiách a v spontánne hlásených prípadoch. Táto tabuľka je podľa klasifikácie orgánových systémov MEDRA (SOC a preferovaných termínov).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
Infekcie a nákazy	Chrípka	Menej časté
	Laryngitída	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP) ^d Veľmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitída	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Nie je známe
	Precitlivenosť ^c	Nie je známe
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Závrat	Menej časté
	Porucha pamäte	Menej časté
	Synkopa	Menej časté
	Tremor	Menej časté
	Migréna	Menej časté
	Porucha chuti	Menej časté
Poruchy oka	Zápal oka	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
Poruchy ciev	Hematóm	Menej časté
	Návaly tepla	Menej časté
	Bledosť	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Menej časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Menej časté
	Nevoľnosť	Menej časté
	Vracanie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrbenie	Menej časté

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
	Vyrážka	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté
	Žihľavka	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté
	Periférny edém	Menej časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté
	Hrudný dyskomfort	Menej časté
	Zimnica	Menej časté
	Nezvyčajný pocit	Menej časté
	Hemátóm v mieste punkcie cievy	Menej časté
	Únava	Nie je známe
	Reakcia v mieste injekcie	Nie je známe
	Nevoľnosť	Nie je známe
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený počet monocytov	Menej časté
	Znížená hladina koagulačného faktora VIII ^b	Menej časté
	Znížený hematokrit	Menej časté
	Abnormálne výsledky laboratórných testov	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Postprocedurálna komplikácia	Menej časté
	Postprocedurálne krvácanie	Menej časté
	Reakcia v mieste podania	Menej časté

- a) Vypočítané na základe celkového počtu pacientov, ktorí dostávali ADVATE (418).
- b) U jedného pacienta sa počas kontinuálnej infúzie ADVATE po operácii (pooperačné dni 10 - 14) vyskytli neočakávane znížené hladiny koagulačného faktora VIII. Hemostáza bola počas tohto obdobia stále udržiavaná a ako hladina faktora VIII, tak aj hodnoty klírensu sa vrátili na dostatočné hodnoty do 15. pooperačného dňa. Skúšky inhibítora faktora VIII uskutočnené po ukončení kontinuálnej infúzie a v závere štúdie boli negatívne.
- c) Nežiaduce reakcie vysvetlené v časti nižšie.
- d) Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

Opis vybratých nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie špecifické pre pozostatky z výrobného procesu

Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti proteínu buniek ovárií čínskeho škrečka (CHO), sa u 3 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 4 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje, ale nemal žiadne klinické príznaky. Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti myším IgG, sa u 10 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 2 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje. Štyria z týchto pacientov hlásili jednotlivé prípady urtikárie, pruritu, vyrážky a mierne zvýšeného počtu eozinofilov v rámci opakovaných expozícií lieku v štúdií.

Precitlivenosť

Reakcie alergického typu vrátane anafylaxie, ktoré sa prejavili závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením.

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách neboli uvedené žiadne vekovo špecifické rozdiely v nežiaducich reakciách iné ako vznik inhibítorov u predtým neliečených detských pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami. ADVATE obsahuje rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog), glykoproteín ktorý je biologicky rovnocenný s glykoproteínu faktora VIII obsiahnutom v ľudskej plazme.

Alfaoktokog je glykoproteín skladajúci sa z 2332 aminokyselín s molekulárnou hmotnosťou približne 280 kD. Alfaoktokog sa pri podávaní infúziou hemofilickému pacientovi viaže na endogénny von Willebrandov faktor v pacientovom krvnom obeh. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, urýchľujúci konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a môže sa vytvoriť krvná zrazenina. Hemofília A je dedičná porucha zrážania krvi viazaná na pohlavie, spôsobená zníženými hladinami aktivity faktora VIII a má za následok profúzne krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, ktoré vzniká buď spontánne, alebo ako dôsledok úrazu alebo chirurgického zákroku. Plazmatické hladiny faktora VIII sa substitučnou liečbou zvyšujú, čo umožňuje dočasnú úpravu nedostatku faktora VIII a úpravu sklonu ku krvácaniu.

Boli sústredené údaje o vyvolaní imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s inhibítormi. V rámci čiastkovej štúdie PNP 060103 bola zdokumentovaná liečba ITI u 11 predtým neliečených pacientov (PUP). Bola vypracovaná retrospektívna hodnotiaca schéma pre 30 pediatrických pacientov s ITI (v štúdiu 060703). V rámci neintervenčného prospektívneho registra (PASS-INT-004) bola zdokumentovaná ITI u 44 pediatrických a dospelých pacientov, z ktorých 36 dokončilo liečbu ITI. Údaje ukazujú, že imunitnú toleranciu je možné dosiahnuť.

V štúdiu 060201 boli porovnávané dve dlhodobé profylaktické liečebné schémy u 53 predtým liečených osôb: farmakokinetický riadený dávkovací režim prispôbený individuálnym účastníkom (v rozsahu 20 až 80 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 72 ± 6 hodín, $n=23$) so štandardným profylaktickým dávkovacím režimom (20 až 40 IU/kg každých 48 ± 6 hodín, $n=30$). Farmakokinetický riadený dávkovací režim (podľa osobitného vzorca) bol zacielený na udržanie minimálnych hladín (tzv. trough level) faktora VIII $\geq 1\%$ v intervale medzi dákovaním 72 hodín. Údaje z tejto štúdie ukazujú, že tieto dva profylaktické dávkovacie režimy sú porovnateľné, čo sa týka redukcie miery krvácania.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ADVATE vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s hemofiliou A (vrodený deficit faktora VIII) pri „indukcii imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s hemofiliou A (vrodený deficit faktora VIII), u ktorých vznikli inhibítory faktora VIII“ a „liečbe a profylaxii krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený deficit faktora VIII)“ (Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Všetky farmakokinetické štúdie s ADVATE boli vykonávané u predtým liečených pacientov s ťažkou až stredne ťažkou hemofiliou A (východiskový faktor VIII $\leq$ 2%). Analýza vzoriek plazmy bola vykonávaná v centrálnom laboratóriu použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti.

Celkovo 195 pacientov s ťažkou hemofiliou A (faktor VIII na začiatku liečby $< 1\%$) poskytlo farmakokinetické (FK) parametre, ktoré boli začlenené do FK analytického súboru „per-protocol“. Kategórie týchto analýz pre dojčatá (1 mesiac do < 2 rokov veku), deti (2 až < 5 rokov veku), staršie deti (5 až < 12 rokov veku), mladistvých (12 až < 18 rokov veku) a dospelých (18 rokov veku a starší) boli použité na sumarizáciu FK parametrov, kde vek bol definovaný ako vek v dobe FK infúzie.

Tabuľka 3 Súhrn farmakokinetických parametrov ADVATE podľa vekovej skupiny pacientov s ťažkou hemofiliou A (faktor VIII na začiatku liečby $< 1\%$)					
Parameter (priemer $\pm$ štandardná odchýlka)	Dojčatá (n=5)	Deti (n=30)	Staršie deti (n=18)	Mladiství (n=33)	Dospelí (n=109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Upravené progresívne obnovenie hladiny C _{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Polčas (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
Maximálna plazmatická koncentrácia po infúzii (IU/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Priemerný rezidenčný čas (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
Distribučný objem v ustálenom stave (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
Klírens (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 Vypočítané ako (C_{max} – faktor VIII na začiatku liečby) delené dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximálny nameraný faktor VIII po infúzii.

Bezpečnosť a hemostatická účinnosť lieku ADVATE v pediatrickej populácii sú podobné ako tieto parametre u dospelých pacientov. Upravené obnovenie a konečný polčas ($t_{1/2}$) boli približne o 20% nižšie u mladších detí (mladších ako 6 rokov) ako u dospelých, čo je v súlade so známym vyšším objemom plazmy na kilogram telesnej hmotnosti u mladších pacientov.

Aktuálne nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o ADVATE u predtým neliečených pacientov.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxikológie, toxicity po opakovanom podaní, lokálnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdia lokálnej tolerancie u králikov ukázala, že liek ADVATE, rozpustený v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie, je po intravenóznom podaní dobre tolerovaný. Slabé prechodné začervenanie v mieste podania bolo pozorované po intraarteriálnej aplikácii a po paravenóznom podaní. Nedala sa však pozorovať žiadna korelácia nežiaducich histopatologických zmien, čo hovorí o prechodných vlastnostiach tohto zistenia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Prášok

Manitol

Chlorid sodný

Histidín

Trehalóza

Chlorid vápenatý

Trometamol

Polysorbát 80

Glutatión (redukovaný)

Rozpúšťadlo

Sterilizovaná voda na injekciu

6.2. Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii: z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Avšak chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola pri teplote 25 °C preukázaná na 3 hodiny.

V rámci času použiteľnosti sa liek môže uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. Na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného uchovávaní pri izbovej teplote. Liek sa nesmie vrátiť späť do chladničky.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Injekčnú liekovku s liekom uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

ADVATE v systéme BAXJECT III: Uzavretý blister uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka s práškom a 2 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú vyrobené zo skla typu I a uzavreté chlorobutylóvymi alebo bromobutylóvymi gumenými zátkami. Liek sa dodáva v jednej z nasledujúcich foriem:

- ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Každé balenie obsahuje injekčnú liekovku s práškom, 2 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pomôcku na rekonštitúciu (BAXJECT II).
- ADVATE v systéme BAXJECT III: Každé balenie obsahuje systém BAXJECT v uzavretom blistri (injekčná liekovka s práškom a 2 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú zabudované v systéme na rekonštitúciu).

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ADVATE sa podáva intravenózne po rekonštitúcii lieku v pribalenej sterilizovanej vode. Pripravený roztok sa má skontrolovať vizuálne, či neobsahuje cudzorodé častice a či nemá zmenenú farbu.

Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Nepoužívajte zakalené roztoky alebo roztoky s usadeninami.

- Na podávanie je potrebné použiť injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.
- Použite do troch hodín po príprave.
- Po príprave liek neuchovávajte v chladničke.
- Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Príprava roztoku s pomôckou BAXJECT II

- Na rekonštitúciu použite len pribalenú sterilizovanú vodu na injekciu a pomôcku na rekonštitúciu.
 - Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 - Má byť použitá aseptická technika
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte injekčnú liekovku s práškom ADVATE a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C - 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky s práškom a uzáver z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom
 4. Očistite zátky tampónmi napustenými alkoholom. Injekčné liekovky umiestnite na rovný čistý povrch.
 5. Otvorte balenie pomôcky BaxJect II odtrhnutím papierového viečka bez toho, aby ste sa dotkli vnútrajška (Obr. a). Nevyberajte pomôcku z balenia. Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 6. Otočte balenie nahor a prepichnete zátku rozpúšťadla čírym plastovým bodcom. Uchopte balenie za jeho okraj a stiahnite balenie z BAXJECTu II (Obr. b). Neodstraňujte modré viečko z pomôcky BAXJECT II.
 7. Na rekonštitúciu sa má použiť len pribalená sterilizovaná voda na injekciu a pomôcka na rekonštitúciu. S BAXJECTom II pripevneným na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom obráťte systém tak, aby bola injekčná liekovka s rozpúšťadlom navrchu. Bielym plastovým bodcom prepichnete zátku prášku ADVATE. Vákuum nasaje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom ADVATE (Obr. c).
 8. Jemne rozvírte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Obr. a



Obr. b



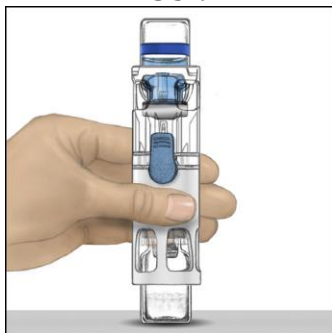
Obr. c



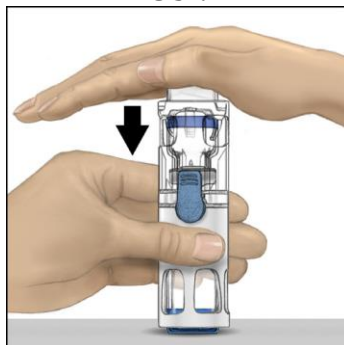
Príprava roztoku so systémom BAXJECT III

- Ak viečko úplne neutesňuje blister, výrobok nepoužívajte.
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte uzavretý blister (obsahuje injekčnú liekovku s práškom a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zabudované v systéme na rekonštitúciu) z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C a 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Otvorte balenie ADVATE odlepením viečka. Vyberte systém BAXJECT III z blistra.
 4. Položte liek ADVATE na rovný povrch s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom nahor (Obr. 1). Injekčná liekovka s rozpúšťadlom má modrý prúžok. Neodstraňujte modré viečko, až kým nedostanete pokyn v ďalšom kroku.
 5. Jednou rukou pridržte liek ADVATE v systéme BAXJECT III, druhou rukou pevne pritlačte na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom, kým systém úplne nezaklapne a rozpúšťadlo nezačne prúdiť do injekčnej liekovky ADVATE (Obr. 2). Systém nenakláňajte, kým sa prenos nedokončí.
 6. Overte, že prenos rozpúšťadla je úplný. Jemne rozvirkte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

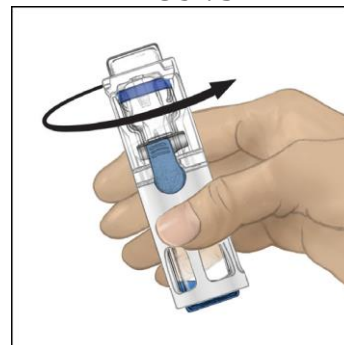
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávanie

Použite aseptickú techniku

Lieky podávané parenterálne sa pred podaním musia skontrolovať, či neobsahujú pevné častice, vždy keď to roztok a obal umožní. Použitý smie byť len číry a bezfarebný roztok.

1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu II/BAXJECTu III. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu II/BAXJECTu III.
2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu.

3. Odpojte injekčnú striekačku.
4. Pripojte krídelkovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Roztok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorá pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (pozri časti 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viedeň
Rakúsko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/271/009
EU/1/03/271/019

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. marec 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1500 IU* ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu**. Po rekonstitúcii ADVATE obsahuje približne 750 IU ľudského koagulačného faktora VIII (rDNA), alfaoktokogu/ml.

Účinnosť (medzinárodné jednotky, IU) sa stanovuje pomocou chromogénneho testu Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita lieku ADVATE je približne 4 520-11 300 IU/mg proteínu. Alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA)) je čistený proteín s 2332 aminokyselinami. Je produkován rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese hamster ovary, CHO). Pripravený bez prídavku akýchkoľvek (exogénnych) ľudských alebo zvieracích proteínov v procese bunkovej kultivácie, purifikácie alebo konečnej úpravy.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,45 mmol sodíka (10 mg) v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok: biely až sivobiely drobný prášok.

Rozpúšťadlo: číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Liek ADVATE je indikovaný vo všetkých vekových skupinách.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára skúseného v liečbe hemofílie a so zabezpečenou okamžitou resuscitáciou v prípade anafylaxie.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej terapie závisí od závažnosti nedostatku faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (International Units, IU), ktoré sa vzťahujú na štandard WHO pre lieky s faktorom VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje buď percentuálne (v relácii k normálnej ľudskej plazme) alebo v IU (podľa medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Liečba on demand (podľa potreby)

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu plazmatického faktora VIII o 2 IU/dl. Potrebná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadovaný vzostup faktora VIII (\%)} \times 0,5$$

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku 1:

Tabuľka 1 Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch		
Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krvácajúca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dovtedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dovtedy, kým nepominie stav ohrozenia života.
Chirurgický zákrok		
<i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba.	30 – 60	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu.
<i>Veľký</i>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôbiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

V priebehu liečby sa odporúča primerané stanovovanie hladín plazmatického faktora VIII ako návod na určovanie podávanej dávky a frekvencie opakovaných injekcií. Predovšetkým v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné presné sledovanie substitučnej terapie skúškami aktivity plazmatického faktora VIII. Reakcie jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môžu *in vivo* odlišovať a dosiahnuť odlišné hladiny obnovenia faktora VIII a preukázať rôzne polčasy.

Profylaxia

Na dlhodobú profylaxiu krvácania u pacientov s ťažkou hemofiliou A sú zvyčajné dávky 20 až 40 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch od 2 do 3 dní.

Pediatrická populácia

Dávkovanie pre liečbu on demand sa u pediatrických pacientov (0 až 18 rokov veku) nelíši od dospelých pacientov. U pacientov mladších ako 6 rokov sa na profylaktickú terapiu odporúča dávkovanie 20 až 50 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti 3 až 4-krát do týždňa.

Spôsoby podávania

ADVATE sa má podávať intravenóznou cestou. V prípade, že liek nepodáva zdravotnícky pracovník je nutné jeho náležité zaškolenie.

Rýchlosť podávania sa má ustáliť podľa toho, ako to pacientovi najviac vyhovuje a smie dosiahnuť maximálne 10 ml/min.

Po rekonštitúcii je roztok číry, bezfarebný, bez cudzorodých častíc s pH medzi 6,7 až 7,3.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na proteíny myši alebo škrečka.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

U ADVATE boli hlásené reakcie z precitlivenosti alergického typu vrátane anafylaxie a prejavili sa závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením. Liek obsahuje stopy proteínov myši a škrečka. Pacienti majú byť upozornení, že ak sa vyskytnú príznaky precitlivenosti, odporúča sa používanie lieku okamžite prerušiť a kontaktovať svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o prvotných príznakoch reakcií z precitlivenosti zahŕňajúcich vyrážky, generalizovanú žihľavku, pocit tiesne na hrudníku, pískavé dýchanie, hypotenzia a anafylaxiu.

V prípade šoku má byť zavedená štandardná lekárska liečba šoku.

Kvôli poklesu injekčného objemu pre liek ADVATE rozpusteného v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie, ak sa vyskytnú reakcie z precitlivenosti, je menej času na reakciu zastavením injekcie. Počas injekcie lieku ADVATE rozpusteného v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie sa preto odporúča opatrnosť, najmä u detí.

Inhibítory

Známod komplikáciou liečby jedincov s hemofiliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibítory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z akéhokoľvek lieku na iný boli pozorne sledovaní na výskyt inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie s inhibítormi faktora VIII.

Nesprávna aplikácia lieku ADVATE

Nesprávna aplikácia (intraarteriálna alebo paravenózna) lieku ADVATE, rozpusteného v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie, môže spôsobiť mierne krátkodobé reakcie v mieste podania, ako sú podliatina a erytém.

Komplikácie liečby súvisiace s katétrom

Ak je potrebný centrálny venózný katéter (CVK), musí sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVK vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

Zváženie v súvislosti s pomocnou látkou

Sodík

Tento liek obsahuje 10 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu.

Dôrazne odporúčame, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE pacientovi, zapísali názov a číslo šarže lieku, a tak sa uchovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

Pediatrická populácia:

Uvedené upozornenia a opatrenia pri používaní sa týkajú detí aj dospelých.

4.5. Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s ADVATE.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie s faktorom VIII na zvieratách. Vzhľadom k zriedkavému výskytu hemofílie A u žien, nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa použitia faktora VIII počas gravidity a laktácie. Z tohto dôvodu má byť faktor VIII používaný počas gravidity a dojčenia iba v nevyhnutných prípadoch.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ADVATE nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Klinické štúdie s ADVATE zahŕňali 418 účastníkov vystavených najmenej raz lieku ADVATE hlásiacich celkovo 93 nežiaducich liekových reakcií (adverse drug reactions, ADR). ADR, ktoré

sa vyskytli s najväčšou frekvenciou, boli vznik neutralizačných protilátok faktora VIII (inhibítorov), bolesť hlavy, a horúčka.

Reakcie precitlivenosti alebo alergické reakcie (ako angioedém, pálenie a pichanie v mieste infúzie, zimnica, začervenanie kože, generalizovaná žihľavka, bolesť hlavy, vyrážky, hypotenzia, letargia, nauzea, nepokoj, tachykardia, pocit tiesne na hrudníku, mravčenie, vracanie, pískavé dýchanie) boli pozorované zriedkavo, a v niektorých prípadoch sa z nich môže vyvinúť závažná anafylaxia (vrátane šoku).

Môže byť pozorovaný vznik protilátok proti proteínu myši alebo škrečka so súvisiacimi reakciami precitlivenosti.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane ADVATE, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka 2 uvádza frekvenciu nežiaducich liekových reakcií v klinických štúdiách a v spontánne hlásených prípadoch. Táto tabuľka je podľa klasifikácie orgánových systémov MEDRA (SOC a preferovaných termínov).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
Infekcie a nákazy	Chríпка	Menej časté
	Laryngitída	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP) ^d Veľmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitída	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Nie je známe
	Precitlivenosť ^c	Nie je známe
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Závrat	Menej časté
	Porucha pamäte	Menej časté
	Synkopa	Menej časté
	Tremor	Menej časté
	Migréna	Menej časté
	Porucha chuti	Menej časté
Poruchy oka	Zápal oka	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
Poruchy ciev	Hematóm	Menej časté
	Návaly tepla	Menej časté
	Bledosť	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Menej časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Menej časté
	Nevoľnosť	Menej časté
	Vracanie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrbenie	Menej časté

Tabuľka 2 Frekvencia nežiaducich liekových reakcií (ADR) v klinických štúdiách a spontánne hlásených prípadoch		
MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia^a
	Vyrážka	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté
	Žihľavka	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Časté
	Periférny edém	Menej časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté
	Hrudný dyskomfort	Menej časté
	Zimnica	Menej časté
	Nezvyčajný pocit	Menej časté
	Hemátóm v mieste punkcie cievy	Menej časté
	Únava	Nie je známe
	Reakcia v mieste injekcie	Nie je známe
	Nevoľnosť	Nie je známe
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený počet monocytov	Menej časté
	Znížená hladina koagulačného faktora VIII ^b	Menej časté
	Znížený hematokrit	Menej časté
	Abnormálne výsledky laboratórných testov	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Postprocedurálna komplikácia	Menej časté
	Postprocedurálne krvácanie	Menej časté
	Reakcia v mieste podania	Menej časté

- a) Vypočítané na základe celkového počtu pacientov, ktorí dostávali ADVATE (418).
- b) U jedného pacienta sa počas kontinuálnej infúzie ADVATE po operácii (pooperačné dni 10 - 14) vyskytli neočakávane znížené hladiny koagulačného faktora VIII. Hemostáza bola počas tohto obdobia stále udržiavaná a ako hladina faktora VIII, tak aj hodnoty klírensu sa vrátili na dostatočné hodnoty do 15. pooperačného dňa. Skúšky inhibítora faktora VIII uskutočnené po ukončení kontinuálnej infúzie a v závere štúdie boli negatívne.
- c) Nežiaduce reakcie vysvetlené v časti nižšie.
- d) Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

Opis vybratých nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie špecifické pre pozostatky z výrobného procesu

Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti proteínu buniek ovárií čínskeho škrečka (CHO), sa u 3 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 4 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje, ale nemal žiadne klinické príznaky. Z 229 liečených pacientov, ktorí boli hodnotení na protilátky proti myším IgG, sa u 10 dokázal štatisticky významný vzostupný trend v titroch, u 2 sa ukázali pretrvávajúce vrcholy alebo prechodné výkyvy a jeden pacient mal oboje. Štyria z týchto pacientov hlásili jednotlivé prípady urtikárie, pruritu, vyrážky a mierne zvýšeného počtu eozinofilov v rámci opakovaných expozícií lieku v štúdií.

Precitlivenosť

Reakcie alergického typu vrátane anafylaxie, ktoré sa prejavili závratom, zmenou citlivosti, vyrážkou, začervenaním pokožky, opuchom tváre, urtikáriou a svrbením.

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách neboli uvedené žiadne vekovo špecifické rozdiely v nežiaducich reakciách iné ako vznik inhibítorov u predtým neliečených detských pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami. ADVATE obsahuje rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog), glykoproteín ktorý je biologicky rovnocenný s glykoproteínu faktora VIII obsiahnutom v ľudskej plazme.

Alfaoktokog je glykoproteín skladajúci sa z 2332 aminokyselín s molekulárnou hmotnosťou približne 280 kD. Alfaoktokog sa pri podávaní infúziou hemofilickému pacientovi viaže na endogénny von Willebrandov faktor v pacientovom krvnom obeh. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, urýchľujúci konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a môže sa vytvoriť krvná zrazenina. Hemofília A je dedičná porucha zrážania krvi viazaná na pohlavie, spôsobená zníženými hladinami aktivity faktora VIII a má za následok profúzne krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, ktoré vzniká buď spontánne, alebo ako dôsledok úrazu alebo chirurgického zákroku. Plazmatické hladiny faktora VIII sa substitučnou liečbou zvyšujú, čo umožňuje dočasnú úpravu nedostatku faktora VIII a úpravu sklonu ku krvácaniu.

Boli sústredené údaje o vyvolaní imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s inhibítormi. V rámci čiastkovej štúdie PNP 060103 bola zdokumentovaná liečba ITI u 11 predtým neliečených pacientov (PUP). Bola vypracovaná retrospektívna hodnotiacia schéma pre 30 pediatrických pacientov s ITI (v štúdiu 060703). V rámci neintervenčného prospektívneho registra (PASS-INT-004) bola zdokumentovaná ITI u 44 pediatrických a dospelých pacientov, z ktorých 36 dokončilo liečbu ITI. Údaje ukazujú, že imunitnú toleranciu je možné dosiahnuť.

V štúdiu 060201 boli porovnávané dve dlhodobé profylaktické liečebné schémy u 53 predtým liečených osôb: farmakokinetický riadený dávkovací režim prispôbený individuálnym účastníkom (v rozsahu 20 až 80 IU faktora VIII na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 72 ± 6 hodín, $n=23$) so štandardným profylaktickým dávkovacím režimom (20 až 40 IU/kg každých 48 ± 6 hodín, $n=30$). Farmakokinetický riadený dávkovací režim (podľa osobitného vzorca) bol zacielený na udržanie minimálnych hladín (tzv. trough level) faktora VIII $\geq 1\%$ v intervale medzi dákovaním 72 hodín. Údaje z tejto štúdie ukazujú, že tieto dva profylaktické dávkovacie režimy sú porovnateľné, čo sa týka redukcie miery krvácania.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ADVATE vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s hemofiliou A (vrodený deficit faktora VIII) pri „indukcii imunitnej tolerancie (ITI) u pacientov s hemofiliou A (vrodený deficit faktora VIII), u ktorých vznikli inhibítory faktora VIII“ a „liečbe a profylaxii krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený deficit faktora VIII)“.(Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Všetky farmakokinetické štúdie s ADVATE boli vykonávané u predtým liečených pacientov s ťažkou až stredne ťažkou hemofiliou A (východiskový faktor VIII $\leq$ 2%). Analýza vzoriek plazmy bola vykonávaná v centrálnom laboratóriu použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti.

Celkovo 195 pacientov s ťažkou hemofiliou A (faktor VIII na začiatku liečby $< 1\%$) poskytlo farmakokinetické (FK) parametre, ktoré boli začlenené do FK analytického súboru „per-protocol“. Kategórie týchto analýz pre dojčatá (1 mesiac do < 2 rokov veku), deti (2 až < 5 rokov veku), staršie deti (5 až < 12 rokov veku), mladistvých (12 až < 18 rokov veku) a dospelých (18 rokov veku a starší) boli použité na sumarizáciu FK parametrov, kde vek bol definovaný ako vek v dobe FK infúzie.

Tabuľka 3 Súhrn farmakokinetických parametrov ADVATE podľa vekovej skupiny pacientov s ťažkou hemofiliou A (faktor VIII na začiatku liečby $< 1\%$)					
Parameter (priemer $\pm$ štandardná odchýlka)	Dojčatá (n=5)	Deti (n=30)	Staršie deti (n=18)	Mladiství (n=33)	Dospelí (n=109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Upravené progresívne obnovenie hladiny C _{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Polčas (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
Maximálna plazmatická koncentrácia po infúzii (IU/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Priemerný rezidenčný čas (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
Distribučný objem v ustálenom stave (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
Klírens (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 Vypočítané ako (C_{max} – faktor VIII na začiatku liečby) delené dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximálny nameraný faktor VIII po infúzii.

Bezpečnosť a hemostatická účinnosť lieku ADVATE v pediatrickej populácii sú podobné ako tieto parametre u dospelých pacientov. Upravené obnovenie a konečný polčas ($t_{1/2}$) boli približne o 20% nižšie u mladších detí (mladších ako 6 rokov) ako u dospelých, čo je v súlade so známym vyšším objemom plazmy na kilogram telesnej hmotnosti u mladších pacientov.

Aktuálne nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o ADVATE u predtým neliečených pacientov.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxikológie, toxicity po opakovanom podaní, lokálnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdia lokálnej tolerancie u králikov ukázala, že liek ADVATE, rozpustený v 2 ml sterilizovanej vody na injekcie, je po intravenóznom podaní dobre tolerovaný. Slabé prechodné začervenanie v mieste podania bolo pozorované po intraarteriálnej aplikácii a po paravenóznom podaní. Nedala sa však pozorovať žiadna korelácia nežiaducich histopatologických zmien, čo hovorí o prechodných vlastnostiach tohto zistenia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Prášok

Manitol

Chlorid sodný

Histidín

Trehalóza

Chlorid vápenatý

Trometamol

Polysorbát 80

Glutatión (redukovaný)

Rozpúšťadlo

Sterilizovaná voda na injekciu

6.2. Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii: z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Avšak chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola pri teplote 25 °C preukázaná na 3 hodiny.

V rámci času použiteľnosti sa liek môže uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. Na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného uchovávaní pri izbovej teplote. Liek sa nesmie vrátiť späť do chladničky.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Injekčnú liekovku s liekom uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

ADVATE v systéme BAXJECT III: Uzavretý blister uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka s práškom a 2 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú vyrobené zo skla typu I a uzavreté chlorobutylóvymi alebo bromobutylóvymi gumenými zátkami. Liek sa dodáva v jednej z nasledujúcich foriem:

- ADVATE s pomôckou BAXJECT II: Každé balenie obsahuje injekčnú liekovku s práškom, 2 ml injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pomôcku na rekonštitúciu (BAXJECT II).
- ADVATE v systéme BAXJECT III: Každé balenie obsahuje systém BAXJECT v uzavretom blistri (injekčná liekovka s práškom a 2 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom sú zabudované v systéme na rekonštitúciu).

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ADVATE sa podáva intravenózne po rekonštitúcii lieku.

Pripravený roztok sa má skontrolovať vizuálne, či neobsahuje cudzorodé častice a či nemá zmenenú farbu.

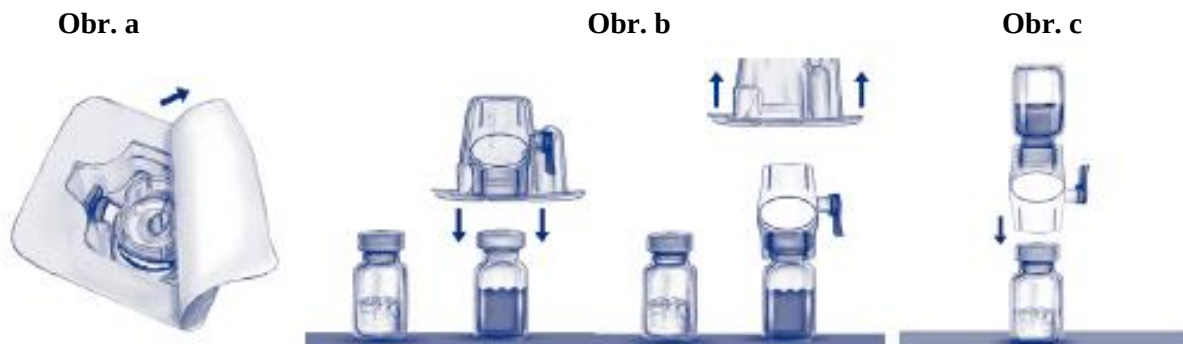
Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Nepoužívajte zakalené roztoky alebo roztoky s usadeninami.

- Na podávanie je potrebné použiť injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.
- Použite do troch hodín po príprave.
- Po príprave liek neuchovávajte v chladničke.
- Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Príprava roztoku s pomôckou BAXJECT II

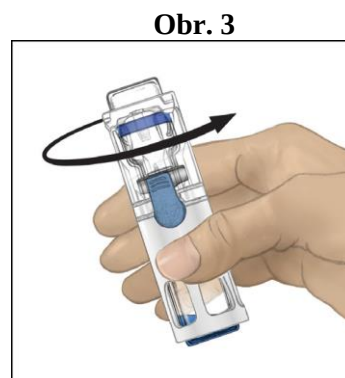
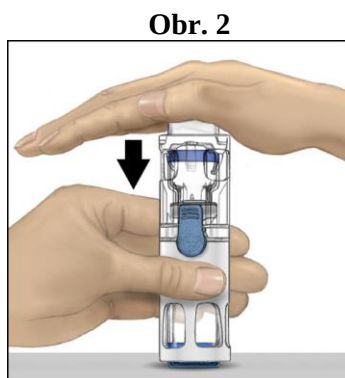
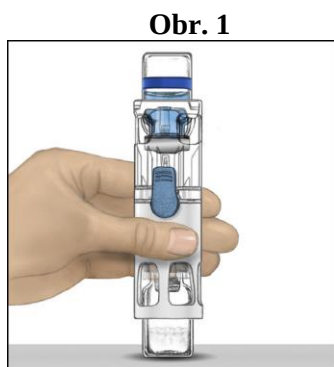
- Na rekonštitúciu použite len pribalenú sterilizovanú vodu na injekciu a pomôcku na rekonštitúciu.
 - Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 - Má byť použitá aseptická technika
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte injekčnú liekovku s práškom ADVATE a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C - 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky s práškom a uzáver z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom
 4. Očistite zátky tampónmi napustenými alkoholom. Injekčné liekovky umiestnite na rovný čistý povrch.
 5. Otvorte balenie pomôcky BaxJect II odtrhnutím papierového viečka bez toho, aby ste sa dotkli vnútrajška (Obr. a). Nevyberajte pomôcku z balenia. Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 6. Otočte balenie nahor a prepichnete zátku rozpúšťadla čírym plastovým bodcom. Uchopte balenie za jeho okraj a stiahnite balenie z BAXJECTu II (Obr. b). Neodstraňujte modré viečko z pomôcky BAXJECT II.
 7. Na rekonštitúciu sa má použiť len pribalená sterilizovaná voda na injekciu a pomôcka na rekonštitúciu. S BAXJECTom II pripevneným na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom obráťte systém tak, aby bola injekčná liekovka s rozpúšťadlom navrchu. Bielym plastovým bodcom prepichnete zátku prášku ADVATE. Vákuum nasaje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom ADVATE (Obr. c).
 8. Jemne rozvírte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.



Príprava roztoku so systémom BAXJECT III

- Ak viečko úplne neutesňuje blister, výrobok nepoužívajte.

1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte uzavretý blister (obsahuje injekčnú liekovku s práškom a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zabudované v systéme na rekonštitúciu) z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C a 25 °C).
2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
3. Otvorte balenie ADVATE odlepením viečka. Vyberte systém BAXJECT III z blistra.
4. Položte liek ADVATE na rovný povrch s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom nahor (Obr. 1). Injekčná liekovka s rozpúšťadlom má modrý prúžok. Neodstraňujte modré viečko, až kým nedostanete pokyn v ďalšom kroku.
5. Jednou rukou pridržte liek ADVATE v systéme BAXJECT III, druhou rukou pevne pritlačte na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom, kým systém úplne nezaklapne a rozpúšťadlo nezačne prúdiť do injekčnej liekovky ADVATE (Obr. 2). Systém nenakláňajte, kým sa prenos nedokončí.
6. Overte, že prenos rozpúšťadla je úplný. Jemne rozvrite, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.



Podávanie

Použite aseptickú techniku

Lieky podávané parenterálne sa pred podaním musia skontrolovať, či neobsahujú pevné častice, vždy keď to roztok a obal umožní. Použitý smie byť len číry a bezfarebný roztok.

1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu II/BAXJECTu III. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu II/BAXJECTu III.
2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu.

3. Odpojte injekčnú striekačku.
4. Pripojte krídelkovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Roztok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorá pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (pozri časti 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viedeň
Rakúsko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/271/010
EU/1/03/271/020

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. marec 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. december 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA
ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA
A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO
A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (POMÔCKA BAXJECT II)****1. NÁZOV LIEKU**

ADVATE 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 250 IU alfaoktokogu, približne 50 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 250 IU alfaoktokogu, 1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu, 1 pomôcka BAXJECT II.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 250

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (POMÔCKA BAXJECT II)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 250 IU prášok na injekčný roztok
alfaoktokog
i.v. použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

250 IU alfaoktokogu

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (POMÔCKA BAXJECT II)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (SYSTÉMBAXJECT III)****1. NÁZOV LIEKU**

ADVATE 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 250 IU alfaoktokogu, približne 50 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 250 IU alfaoktokogu a 1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciuzabudované v systéme BAXJECT III.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 250

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE BLISTRA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.
Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.
Nepoužívajte, ak je balenie otvorené alebo poškodené.
Injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom zabudované v systéme
BAXJECT III.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE SÚPRAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 250

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

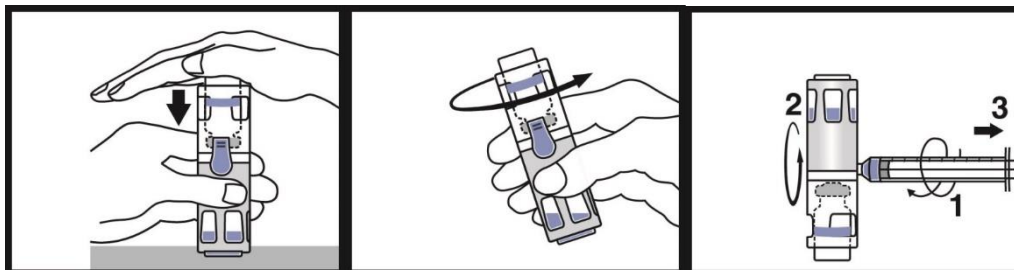
3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ



MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (SYSTÉMBAXJECT III)
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 250

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (POMÔCKA BAXJECT II)****1. NÁZOV LIEKU**

ADVATE 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 500 IU alfaoktokogu, približne 100 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 500 IU alfaoktokogu, 1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu, 1 pomôcka BAXJECT II.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 500

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (POMÔCKA BAXJECT II)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 500 IU prášok na injekčný roztok
alfaoktokog
i.v. použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

500 IU alfaoktokogu

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (POMÔCKA BAXJECT II)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 500 IU alfaoktokogu, približne 100 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 500 IU alfaoktokogu a 1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu zabudované v systéme BAXJECT III.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 500

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE BLISTRA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.
Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.
Nepoužívajte, ak je balenie otvorené alebo poškodené.
Injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom zabudované v systéme
BAXJECT III.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE SÚPRAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 500

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

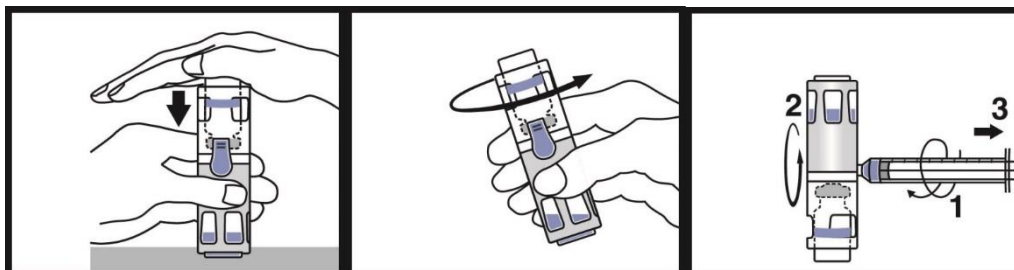
3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ



MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 500

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (POMÔCKA BAXJECT II)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 1000 IU alfaoktokogu, približne 200 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 1000 IU alfaoktokogu, 1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu, 1 pomôcka BAXJECT II.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 1000

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (POMÔCKA BAXJECT II)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 1000 IU prášok na injekčný roztok
alfaoktokog
i.v. použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1000 IU alfaoktokogu

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (POMÔCKA BAXJECT II)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 1000 IU alfaoktokogu, približne 200 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 1000 IU alfaoktokogu a 1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu zabudované v systéme BAXJECT III.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/013

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 1000

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE BLISTRA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.
Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.
Nepoužívajte, ak je balenie otvorené alebo poškodené.
Injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom zabudované v systéme
BAXJECT III.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE SÚPRAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1000

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

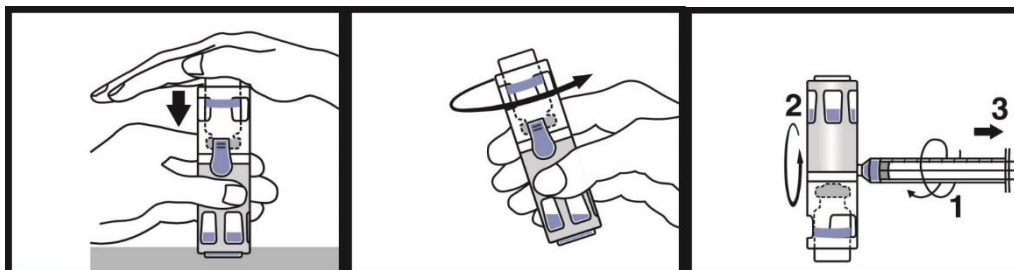
3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ



MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 1000

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (POMÔCKA BAXJECT II)****1. NÁZOV LIEKU**

ADVATE 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 1500 IU alfaoktokogu, približne 300 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 1500 IU alfaoktokogu, 1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu, 1 pomôcka BAXJECT II.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 1500

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (POMÔCKA BAXJECT II)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 1500 IU prášok na injekčný roztok
alfaoktokog
i.v. použitie.

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1500 IU alfaoktokogu

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (POMÔCKA BAXJECT II)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 1500 IU alfaoktokogu, približne 300 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 1500 IU alfaoktokogu a 1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu zabudované v systéme BAXJECT III.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/14

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 1500

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE BLISTRA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.
Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.
Nepoužívajte, ak je balenie otvorené alebo poškodené.
Injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom zabudované v systéme
BAXJECT III.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE SÚPRAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1500

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

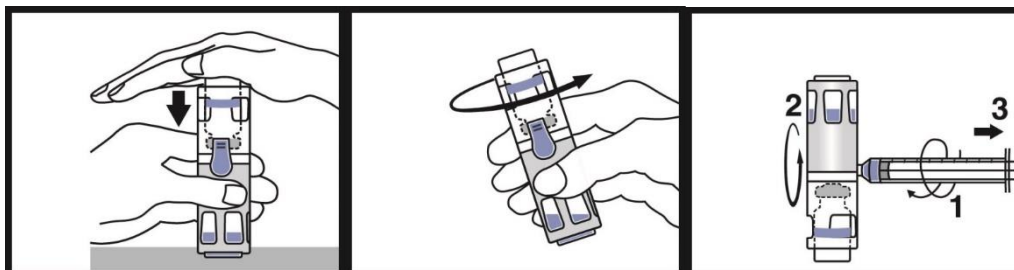
3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ



MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 1500

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (POMÔCKA BAXJECT II)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 2 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 2 000 IU alfaoktokogu, približne 400 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 2 000 IU alfaoktokogu, 1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu, 1 pomôcka BAXJECT II.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 2000

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (POMÔCKA BAXJECT II)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 2 000 IU prášok na injekčný roztok
alfaoktokog
i.v. použitie.

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

2000 IU alfaoktokogu

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (POMÔCKA BAXJECT II)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 2 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokogu (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 2 000 IU alfaoktokogu, približne 400 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 2 000 IU alfaoktokogu a 1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu zabudované v systéme BAXJECT III.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/015

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 2000

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE BLISTRA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.
Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.
Nepoužívajte, ak je balenie otvorené alebo poškodené.
Injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom zabudované v systéme
BAXJECT III.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE SÚPRAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 2000

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

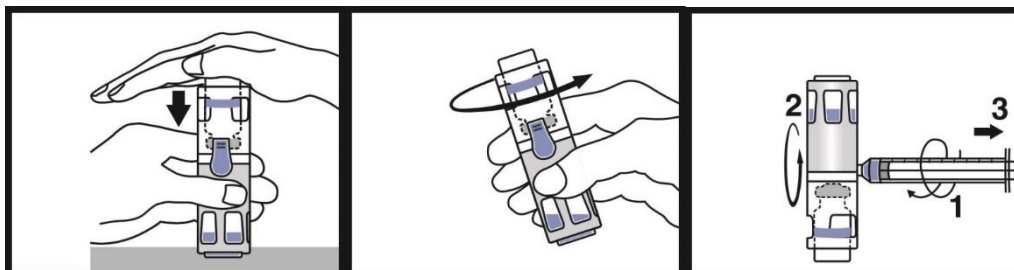
3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ



MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 2000

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (POMÔCKA BAXJECT II)****1. NÁZOV LIEKU**

ADVATE 3 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 3 000 IU alfaoktokogu, približne 600 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 3 000 IU alfaoktokogu, 1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu, 1 pomôcka BAXJECT II.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 3000

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (POMÔCKA BAXJECT II)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 3 000 IU prášok na injekčný roztok
alfaoktokog
i.v. použitie.

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3000 IU alfaoktokogu

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (POMÔCKA BAXJECT II)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 3 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokogu (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 3 000 IU alfaoktokogu, približne 600 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 3 000 IU alfaoktokogu a 1 injekčná liekovka s 5 ml vody na injekciu zabudované v systéme BAXJECT III.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/016

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 3000

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE BLISTRA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.
Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.
Nepoužívajte, ak je balenie otvorené alebo poškodené.
Injekčná liekovka s práškom a 5 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom zabudované v systéme
BAXJECT III.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE SÚPRAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 3000

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

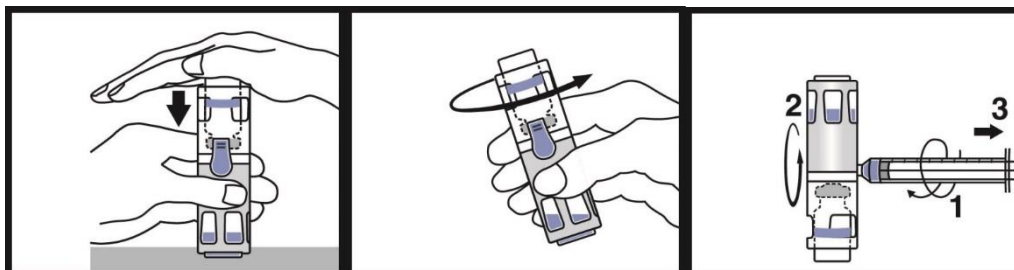
3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ



MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 3 000

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (POMÔCKA BAXJECT II)****1. NÁZOV LIEKU**

ADVATE 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 250 IU alfaoktokogu, približne 125 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 250 IU alfaoktokogu, 1 injekčná liekovka s 2 ml vody na injekciu, 1 pomôcka BAXJECT II.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 250

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (POMÔCKA BAXJECT II)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 250 IU prášok na injekčný roztok
alfaoktokog
i.v. použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

250 IU alfaoktokogu

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (POMÔCKA BAXJECT II)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 250 IU alfaoktokogu, približne 125 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 250 IU alfaoktokogu a 1 injekčná liekovka s 2 ml vody na injekciu zabudované v systéme BAXJECT III.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/017

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 250

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE BLISTRA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.
Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.
Nepoužívajte, ak je balenie otvorené alebo poškodené.
Injekčná liekovka s práškom a 2 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom zabudované v systéme
BAXJECT III.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE SÚPRAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 250

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

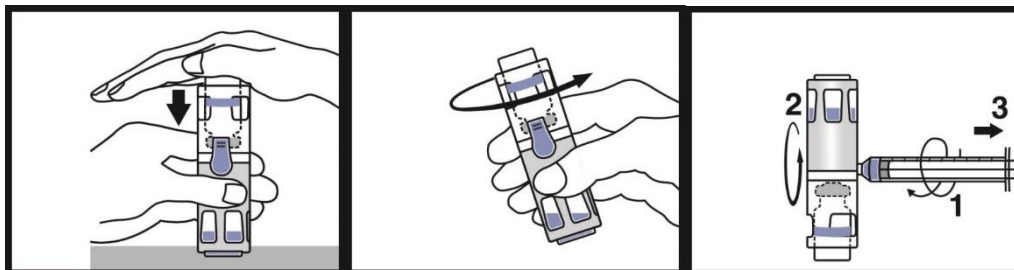
3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ



MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 250

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (POMÔCKA BAXJECT II)****1. NÁZOV LIEKU**

ADVATE 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 500 IU alfaoktokogu, približne 250 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 500 IU alfaoktokogu, 1 injekčná liekovka s 2 ml vody na injekciu, 1 pomôcka BAXJECT II.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 500

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (POMÔCKA BAXJECT II)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 500 IU prášok na injekčný roztok
alfaoktokog
i.v. použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

500 IU alfaoktokogu

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (POMÔCKA BAXJECT II)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 500 IU alfaoktokogu, približne 250 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 500 IU alfaoktokogu a 1 injekčná liekovka s 2 ml vody na injekciu zabudované v systéme BAXJECT III.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/018

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 500

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE BLISTRA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.
Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.
Nepoužívajte, ak je balenie otvorené alebo poškodené.
Injekčná liekovka s práškom a 2 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom zabudované v systéme
BAXJECT III.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE SÚPRAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 500

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

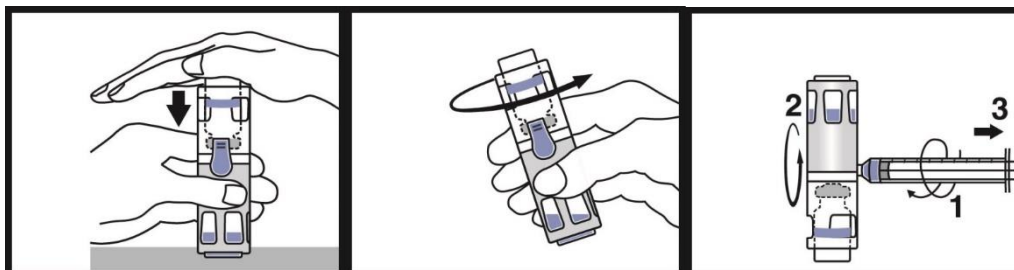
3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ



MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 500

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (POMÔCKA BAXJECT II)****1. NÁZOV LIEKU**

ADVATE 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 1000 IU alfaoktokogu, približne 500 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 1000 IU alfaoktokogu, 1 injekčná liekovka s 2 ml vody na injekciu, 1 pomôcka BAXJECT II.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 1000

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (POMÔCKA BAXJECT II)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 1000 IU prášok na injekčný roztok
alfaoktokog
i.v. použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1000 IU alfaoktokogu

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (POMÔCKA BAXJECT II)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 1000 IU alfaoktokogu, približne 500 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 1000 IU alfaoktokogu a 1 injekčná liekovka s 2 ml vody na injekciu zabudované v systéme BAXJECT III.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/019

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 1000

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE BLISTRA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.
Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.
Nepoužívajte, ak je balenie otvorené alebo poškodené.
Injekčná liekovka s práškom a 2 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom zabudované v systéme
BAXJECT III.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE SÚPRAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1000

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

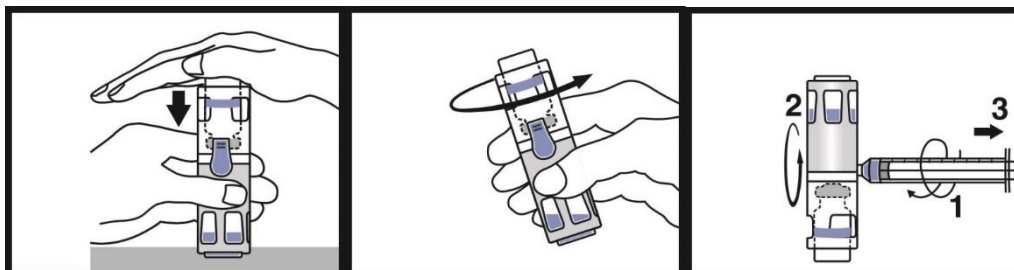
3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ



MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 1000

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (POMÔCKA BAXJECT II)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 1500 IU alfaoktokogu, približne 750 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 1500 IU alfaoktokogu, 1 injekčná liekovka s 2 ml vody na injekciu, 1 pomôcka BAXJECT II.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 1500

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (POMÔCKA BAXJECT II)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 1500 IU prášok na injekčný roztok
alfaoktokog
i.v. použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1500 IU alfaoktokogu

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (POMÔCKA BAXJECT II)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 injekčná liekovka: 1500 IU alfaoktokogu, približne 750 IU/ml po rekonštitúcii.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Obsah: 1 injekčná liekovka s 1500 IU alfaoktokogu a 1 injekčná liekovka s 2 ml vody na injekciu zabudované v systéme BAXJECT III.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.

Na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Ak sa uchováva pri izbovej teplote, na konci 6-mesačného obdobia.

Nepoužívajte po dátume expirácie.

Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (až do 25 °C) počas jedného až 6-mesačného obdobia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/271/020

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ADVATE 1500

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE BLISTRA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
alfaoktokog

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Vnútrožilové použitie, po rekonštitúcii.
Použite hneď alebo do 3 hodín od prípravy.
Nepoužívajte, ak je balenie otvorené alebo poškodené.
Injekčná liekovka s práškom a 2 ml injekčná liekovka s rozpúšťadlom zabudované v systéme
BAXJECT III.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

OZNAČENIE BLISTRA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU

ADVATE 1500

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG

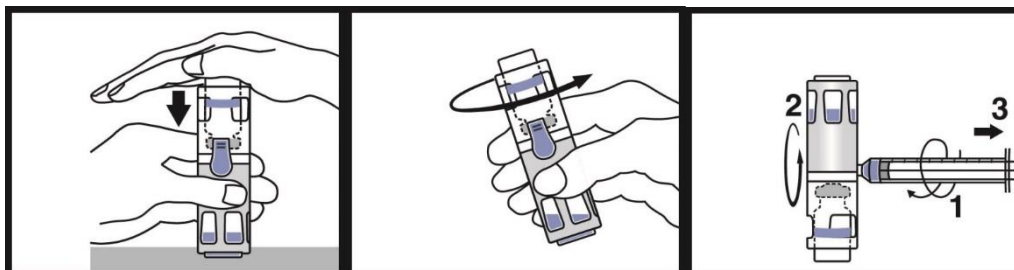
3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ



MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S PRÁŠKOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ADVATE 1500

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA S ROZPÚŠŤADLOM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Voda na injekciu

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ADVATE 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je ADVATE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ADVATE
3. Ako používať ADVATE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ADVATE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ADVATE a na čo sa používa

ADVATE obsahuje liečivo alfaoktokog, ľudský koagulačný faktor VIII, vyrobený technológiou rekombinantnej DNA. Faktor VIII je potrebný pri tvorbe krvných zrazenín a zastavení krvácania. U pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) chýba alebo nefunguje správne.

ADVATE sa používa na liečbu alebo prevenciu krvácania u pacientov všetkých vekových skupín s hemofíliou A (vrodená porucha krvácania spôsobená nedostatkom faktora VIII).

ADVATE sa pripravuje bez pridania akýchkoľvek ľudských alebo zvieracích bielkovín v celom procese výroby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ADVATE

Nepoužívajte ADVATE

- ak ste alergický (precitlivený) na alfaoktokog alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický (precitlivený) na myšiu alebo škrečiu bielkovinu.

Ak si týmto nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať ADVATE, obráťte sa na svojho lekára. Je potrebné aby ste informovali svojho lekára ak ste boli v minulosti liečení prípravkami s faktorom VIII, najmä vtedy ak u vás

vznikli inhibítory faktora VIII, pretože existuje zvýšené riziko, že sa to zopakuje. Inhibítory sú blokujúce protilátky, ktoré pôsobia proti účinku faktora VIII a ktoré znižujú účinnosť ADVATE pri prevencii alebo liečbe krvácania. Vznik inhibítorov je známou komplikáciou liečby hemofilie A. Ak ADVATE vaše krvácanie nezastaví, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Existuje zriedkavé riziko, že u vás môže vzniknúť anafylaktická reakcia (závažná náhla alergická reakcia) na ADVATE. Musíte rozpoznať prvé príznaky alergických reakcií ako sú vyrážka, žihľavka, pupence, svrbenie rozšírené po celom tele, opuch pier a jazyka, ťažkosti s dýchaním, pískavé dýchanie, pocit tiesne na hrudníku, celkový pocit choroby a závrat. Tieto príznaky predstavujú prvotný prejav anafylaktického šoku, ktorého prejavy môžu ďalej zahŕňať extrémny závrat, stratu vedomia a extrémne ťažkosti s dýchaním. Ak sa vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite zastavte injekciu a spojte sa so svojim lekárom. Závažné príznaky vrátane ťažkostí s dýchaním a (takmer) mdloby vyžadujú okamžitú lekársku pomoc.

Pacienti s inhibítormi faktora VIII

Tvorba inhibítorov (protilátok) je známa komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby všetkými liekmi s faktorom VIII. Tieto inhibítory, najmä vo veľkých množstvách, zabráňujú správne účinku liečby a vy alebo vaše dieťa budete starostlivo sledovaní, či sa tieto inhibítory vytvorili. Ak u vás alebo vášho dieťaťa nebude možné krvácanie dostať pomocou lieku ADVATE pod kontrolu, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Deti a dospievajúci

Uvedené upozornenia a opatrenia sa týkajú dospelých aj detí (od 0 do 18 rokov veku).

Iné lieky a ADVATE

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

ADVATE nemá žiadny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

ADVATE obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 10 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v jednej injekčnej liekovke, to zodpovedá 0,5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať ADVATE

Liečbu s ADVATE začne lekár so skúsenosťami v starostlivosti o pacientov s hemofiliou A.

Váš lekár vypočíta vašu dávku ADVATE (v medzinárodných jednotkách alebo IU), v závislosti od vášho zdravotného stavu a telesnej hmotnosti a podľa toho či je liek použitý na prevenciu alebo liečbu krvácania. Frekvencia (častosť) podávania bude závisieť na tom ako dobre bude ADVATE účinkovať vo vašom individuálnom prípade. Zvyčajne, náhradná liečba s ADVATE je celoživotná liečba.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Prevencia krvácania

Zvyčajná dávka alfaoktokogu je 20 až 40 IU na kg telesnej hmotnosti, podávaná každé 2 až 3 dni. Avšak v niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie dávkovacie intervaly alebo vyššie dávky.

Liečba krvácania

Dávka alfaoktokogu je vypočítaná v závislosti na vašej telesnej hmotnosti a požadovaných hladín faktora VIII. Požadované hladiny faktora VIII budú závisieť na závažnosti a mieste krvácania.

Dávka IU = telesná hmotnosť (kg) x požadovaný vzostup faktora VIII (% normálu) x 0,5

Ak máte dojem, že účinok ADVATE je nedostatočný, povedzte to svojmu lekárovi.

Váš lekár bude vykonávať príslušné laboratórne vyšetrenia, aby sa ubezpečil, že máte dostatočné hladiny faktora VIII. Toto je obzvlášť dôležité vtedy, ak sa máte podrobiť veľkej operácii.

Použitie u detí a dospievajúcich (od 0 do 18 rokov veku)

Dávkovanie u detí na liečbu krvácania sa nelíši od dospelých pacientov. Na prevenciu krvácania u detí mladších ako 6 rokov sa odporúčajú dávky 20 až 50 IU na kg telesnej hmotnosti 3 až 4 razy týždenne. Podávanie ADVATE u detí (intravenózne) je rovnaké ako pri podávaní u dospelých. Pri častých infúziách liekov obsahujúcich faktor VIII môže byť potrebné zavedenie centrálného venózneho katétra (CVK).

Ako sa ADVATE podáva

ADVATE zvyčajne podáva do žily (intravenózne) váš doktor alebo zdravotná sestra. ADVATE si môžete injekčne podať aj vy alebo iná vhodná osoba po náležitom zaškolení. Podrobné pokyny sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

Ak použijete viac ADVATE ako máte

Vždy používajte ADVATE presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. V prípade, že ste si podáte viac ADVATE ako je odporúčané, čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť ADVATE

Nepodávajte si injekciou dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ďalšiu injekciu si podajte ako obvykle a pokračujte tak, ako vám odporučil váš lekár.

Ak prestanete používať ADVATE

Neprestaňte používať ADVATE bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa vyskytnú **závažné, náhle alergické** (anafylaktické) **reakcie**, injekcia sa **musí okamžite zastaviť**. Ak máte niektorý z nasledujúcich prvotných príznakov alergických reakcií, musíte **ihneď kontaktovať svojho lekára**:

- vyrážka, žihľavka, pupence, svrbenie rozšírené po celom tele,
- opuch pier a jazyka,
- ťažkosti s dýchaním, pískavé dýchanie, pocit tiesne na hrudníku,
- celkový pocit choroby,
- závrat a strata vedomia.

Závažné príznaky vrátane ťažkostí s dýchaním a (takmer) mdloby vyžadujú okamžitú lekársku pomoc.

U detí, ktoré zatiaľ neboli liečené liekmi s faktorom VIII, sa inhibičné protilátky môžu vytvárať veľmi často (viac než 1 z 10 ľudí) (pozri časť 2). Riziko je však menej časté (menej ako 1 zo 100 ľudí) u pacientov, ktorí boli faktorom VIII liečení v minulosti (viac ako 150 dní od liečby). Vaše lieky alebo lieky vášho dieťaťa v takom prípade nemusia správne účinkovať a u vás alebo vášho dieťaťa sa môže objaviť trvalé krvácanie. V takom prípade musíte okamžite vyhľadať svojho lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac než 1 z 10 ľudí)
Inhibitory faktora VIII (u detí predtým neliečených liekmi s faktorom VIII).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)
Bolesť hlavy a horúčka.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)
Inhibitory faktora VIII (u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení faktorom VIII (viac než 150 dní liečby)), závrat, chrípka, mdloba, neobvyklé búšenie srdca, červené svrbiace hrčky na pokožke, nepríjemné pocity na hrudníku, podliatina v mieste injekcie, reakcia v mieste injekcie, svrbenie, zvýšené potenie, nezvyčajná chuť v ústach, návaly tepla, migréna, porucha pamäte, zimnica, hnačka, nevoľnosť, vracanie, dýchacie ťažkosti, bolesť hrdla, infekcia lymfatických ciev, bledosť kože, zápal oka, vyrážka, nadmerné potenie, opuch chodidiel a nôh, znížený počet červených krviniek, zvýšenie druhu bielych krviniek (monocyty) a bolesť v hornej časti brucha alebo spodnej časti hrudníka.

Súvisiace s chirurgickým zákrokom

S katétrom súvisiace infekcie, znížený počet červených krviniek, opuch končatín a kĺbov, predĺžené krvácanie po odstránení drenáže, znížená hladina faktora VIII a pooperačné krvné podliatiny.

Súvisiace s centrálnym venóznym katétrom (CVK)

S katétrom súvisiace infekcie, celková infekcia a lokálna krvná zrazenina v mieste zavedenia katétra.

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Reakcie s potenciálnym ohrozením života (anafylaxia) a iné alergické reakcie (precitlivosť), všeobecné poruchy (únava, nedostatok energie).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí

V klinických štúdiách neboli zaznamenané žiadne iné rozdiely vedľajších účinkov súvisiace s vekom, než vznik inhibítorov u predtým neliečených pediatrických pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ADVATE

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).
Neuchováajte v mrazničke.

V rámci času použiteľnosti sa injekčná liekovka s práškom môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. V takom prípade tento liek expiruje na konci 6-mesačného obdobia alebo v deň expirácie vytlačený na injekčnej liekovke lieku, čo z nich nastane skôr. Prosím, na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného obdobia uchovávania pri izbovej teplote. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa liek nesmie vrátiť do chladničky.

Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok primerane znehodnoťte.

Použite liek okamžite ako náhle sa prášok úplne rozpustí.

Po príprave roztok neochladzujte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ADVATE obsahuje

- Liečivo je alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII, ktorý sa vyrába technológiou rekombinantnej DNA). Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 250, 500, 1000, 1500, 2000 alebo 3000 IU alfaoktokogu.
- Ďalšie zložky sú manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom: 5 ml vody na injekciu.

Ako vyzerá ADVATE a obsah balenia

ADVATE je biely až sivobiely drobný prášok.

Po rozpustení je roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Každé balenie obsahuje aj pomôcku na rozpustenie (BAXJECT II).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viedeň
Rakúsko
Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Výrobca

BaxaltaBelgiumManufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Pokyny na prípravu a podávanie

Počas prípravy roztoku a podávania sa vyžaduje aseptická technika.

Používajte len sterilizovanú vodu na injekciu a pomôcku na rekonštitúciu, na prípravu roztoku, pribalené v každom balení ADVATE. ADVATE sa nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

Dôrazne sa odporúča, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE zapísali názov a číslo šarže lieku.

Pokyny na prípravu roztoku

- Nepoužívajte po dátume expirácie uvedenom na štítkoch a škatuli.
 - Nepoužívajte pomôcku BAXJECT II, ak je jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia ako znázorňuje symbol: .
 - Po príprave roztok neochladzujte.
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte injekčnú liekovku s práškom ADVATE a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C - 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky s práškom a uzáver z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.
 4. Očistite zátky tampónmi napustenými alkoholom. Injekčné liekovky umiestnite na rovný čistý povrch.
 5. Otvorte balenie pomôcky BaxJect II odtrhnutím papierového viečka bez toho, aby ste sa dotkli vnútrajška (Obr. a). Nevyberajte pomôcku z balenia. Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.
 6. Otočte balenie nahor a prepichnete zátku rozpúšťadla čírym plastovým bodcom. Uchopte balenie za jeho okraj a stiahnite balenie z BAXJECTu II (Obr. b). Neodstraňujte modré viečko z pomôcky BAXJECT II.
 7. Na rekonštitúciu sa má použiť len pribalená sterilizovaná voda na injekciu a pomôcka na rekonštitúciu. S BAXJECTom II pripevneným na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom obráťte systém tak, aby bola injekčná liekovka s rozpúšťadlom navrchu. Bielym plastovým bodcom prepichnete zátku prášku ADVATE. Vákuum nasaje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom ADVATE (Obr. c).
 8. Jemne rozvirkte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Obr. a



Obr. b



Obr. c



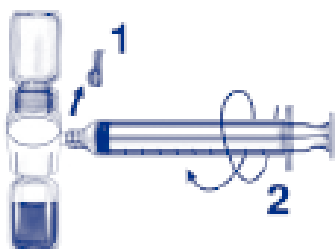
Pokyny na podanie injekcie

Na podávanie použite injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.

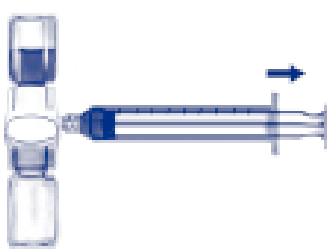
Dôležitá poznámka:

- Nepokúšajte sa podať injekciu bez predošlého špeciálneho zaškolenia od vášho lekára alebo zdravotnej sestry.
 - Pred podaním skontrolujte pripravený roztok na pevné častice a zafarbenie (roztok má byť číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc).
Nepoužívajte ADVATE ak je roztok zakalený alebo nie je úplne rozpustený.
1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu II. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu II (Obr. d).
 2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu (Obr. e).
 3. Odpojte injekčnú striekačku.
 4. Pripojte krídlovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Roztok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorá pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (Pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
 5. Všetok nepoužitý roztok primerane znehodnoťte.

Obr. d



Obr. e



Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Liečba on demand (podľa potreby)

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku.

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôbiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krvácajúca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dotedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dotedy, kým nepominie stav ohrozenia života.
Chirurgický zákrok		
<i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba.	30 – 60	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu.
<i>Veľký</i>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30% do 60% (IU/dl).

Písomná informácia pre používateľa

ADVATE 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je ADVATE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ADVATE
3. Ako používať ADVATE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ADVATE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ADVATE a na čo sa používa

ADVATE obsahuje liečivo alfaoktokog, ľudský koagulačný faktor VIII, vyrobený technológiou rekombinantnej DNA. Faktor VIII je potrebný pri tvorbe krvných zrazenín a zastavení krvácania. U pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) chýba alebo nefunguje správne.

ADVATE sa používa na liečbu alebo prevenciu krvácania u pacientov všetkých vekových skupín s hemofiliou A (vrodená porucha krvácania spôsobená nedostatkom faktora VIII).

ADVATE sa pripravuje bez pridania akýchkoľvek ľudských alebo zvieracích bielkovín v celom procese výroby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ADVATE

Nepoužívajte ADVATE

- ak ste alergický (precitlivený) na alfaoktokog alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický (precitlivený) na myšiu alebo škrečiu bielkovinu.

Ak si týmto nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať ADVATE, obráťte sa na svojho lekára. Je potrebné aby ste informovali svojho lekára ak ste boli v minulosti liečení prípravkami s faktorom VIII, najmä vtedy ak u vás

vznikli inhibítory faktora VIII, pretože existuje zvýšené riziko, že sa to zopakuje. Inhibítory sú blokujúce protilátky, ktoré pôsobia proti účinku faktora VIII a ktoré znižujú účinnosť ADVATE pri prevencii alebo liečbe krvácania. Vznik inhibítorov je známou komplikáciou liečby hemofilie A. Ak ADVATE vaše krvácanie nezastaví, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Existuje zriedkavé riziko, že u vás môže vzniknúť anafylaktická reakcia (závažná náhla alergická reakcia) na ADVATE. Musíte rozpoznať prvé príznaky alergických reakcií ako sú vyrážka, žihľavka, pupence, svrbenie rozšírené po celom tele, opuch pier a jazyka, ťažkosti s dýchaním, pískavé dýchanie, pocit tiesne na hrudníku, celkový pocit choroby a závrat. Tieto príznaky predstavujú prvotný prejav anafylaktického šoku, ktorého prejavy môžu ďalej zahŕňať extrémny závrat, stratu vedomia a extrémne ťažkosti s dýchaním. Ak sa vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite zastavte injekciu a spojte sa so svojim lekárom. Závažné príznaky vrátane ťažkostí s dýchaním a (takmer) mdloby vyžadujú okamžitú lekársku pomoc.

Pacienti s inhibítormi faktora VIII

Tvorba inhibítorov (protilátok) je známa komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby všetkými liekmi s faktorom VIII. Tieto inhibítory, najmä vo veľkých množstvách, zabráňujú správne účinku liečby a vy alebo vaše dieťa budete starostlivo sledovaní, či sa tieto inhibítory vytvorili. Ak u vás alebo vášho dieťaťa nebude možné krvácanie dostať pomocou lieku ADVATE pod kontrolu, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Deti a dospievajúci

Uvedené upozornenia a opatrenia sa týkajú dospelých aj detí (od 0 do 18 rokov veku).

Iné lieky a ADVATE

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

ADVATE nemá žiadny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

ADVATE obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 10 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v jednej injekčnej liekovke, to zodpovedá 0,5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých..

3. Ako používať ADVATE

Liečbu s ADVATE začne lekár so skúsenosťami v starostlivosti o pacientov s hemofiliou A.

Váš lekár vypočíta vašu dávku ADVATE (v medzinárodných jednotkách alebo IU), v závislosti od vášho zdravotného stavu a telesnej hmotnosti a podľa toho či je liek použitý na prevenciu alebo liečbu krvácania. Frekvencia (častosť) podávania bude závisieť na tom ako dobre bude ADVATE účinkovať vo vašom individuálnom prípade. Zvyčajne, náhradná liečba s ADVATE je celoživotná liečba.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Prevencia krvácania

Zvyčajná dávka alfaoktokogu je 20 až 40 IU na kg telesnej hmotnosti, podávaná každé 2 až 3 dni. Avšak v niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie dávkovacie intervaly alebo vyššie dávky.

Liečba krvácania

Dávka alfaoktokogu je vypočítaná v závislosti na vašej telesnej hmotnosti a požadovaných hladín faktora VIII. Požadované hladiny faktora VIII budú závisieť na závažnosti a mieste krvácania.

Dávka IU = telesná hmotnosť (kg) x požadovaný vzostup faktora VIII (% normálu) x 0,5

Ak máte dojem, že účinok ADVATE je nedostatočný, povedzte to svojmu lekárovi.

Váš lekár bude vykonávať príslušné laboratórne vyšetrenia, aby sa ubezpečil, že máte dostatočné hladiny faktora VIII. Toto je obzvlášť dôležité vtedy, ak sa máte podrobiť veľkej operácii.

Použitie u detí a dospievajúcich (od 0 do 18 rokov veku)

Dávkovanie u detí na liečbu krvácania sa nelíši od dospelých pacientov. Na prevenciu krvácania u detí mladších ako 6 rokov sa odporúčajú dávky 20 až 50 IU na kg telesnej hmotnosti 3 až 4 razy týždenne. Podávanie ADVATE u detí (intravenózne) je rovnaké ako pri podávaní u dospelých. Pri častých infúziách liekov obsahujúcich faktor VIII môže byť potrebné zavedenie centrálného venózneho katétra (CVK).

Ako sa ADVATE podáva

ADVATE zvyčajne podáva do žily (intravenózne) váš doktor alebo zdravotná sestra. ADVATE si môžete injekčne podať aj vy alebo iná vhodná osoba po náležitom zaškolení. Podrobné pokyny sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

Ak použijete viac ADVATE ako máte

Vždy používajte ADVATE presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. V prípade, že ste si podáte viac ADVATE ako je odporúčané, čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť ADVATE

Nepodávajte si injekciou dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ďalšiu injekciu si podajte ako obvykle a pokračujte tak, ako vám odporučil váš lekár.

Ak prestanete používať ADVATE

Neprestaňte používať ADVATE bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa vyskytnú **závažné, náhle alergické** (anafylaktické) **reakcie**, injekcia sa **musí okamžite zastaviť**. Ak máte niektorý z nasledujúcich prvotných príznakov alergických reakcií, musíte **ihneď kontaktovať svojho lekára**:

- vyrážka, žihľavka, pupence, svrbenie rozšírené po celom tele,
- opuch pier a jazyka,
- ťažkosti s dýchaním, pískavé dýchanie, pocit tiesne na hrudníku,
- celkový pocit choroby,
- závrat a strata vedomia.

Závažné príznaky vrátane ťažkostí s dýchaním a (takmer) mdloby vyžadujú okamžitú lekársku pomoc.

U detí, ktoré zatiaľ neboli liečené liekmi s faktorom VIII, sa inhibičné protilátky môžu vytvárať veľmi často (viac než 1 z 10 ľudí) (pozri časť 2). Riziko je však menej časté (menej ako 1 zo 100 ľudí) u pacientov, ktorí boli faktorom VIII liečení v minulosti (viac ako 150 dní od liečby). Vaše lieky alebo lieky vášho dieťaťa v takom prípade nemusia správne účinkovať a u vás alebo vášho dieťaťa sa môže objaviť trvalé krvácanie. V takom prípade musíte okamžite vyhľadať svojho lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac než 1 z 10 ľudí)
Inhibítory faktora VIII (u detí predtým neliečených liekmi s faktorom VIII).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)
Bolesť hlavy a horúčka.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)
Inhibítory faktora VIII (u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení faktorom VIII (viac než 150 dní liečby)), závrat, chrípka, mdloba, neobvyklé búšenie srdca, červené svrbiace hrčky na pokožke, nepríjemné pocity na hrudníku, podliatina v mieste injekcie, reakcia v mieste injekcie, svrbenie, zvýšené potenie, nezvyčajná chuť v ústach, návaly tepla, migréna, porucha pamäte, zimnica, hnačka, nevoľnosť, vracanie, dýchacie ťažkosti, bolesť hrdla, infekcia lymfatických ciev, bledosť kože, zápal oka, vyrážka, nadmerné potenie, opuch chodidiel a nôh, znížený počet červených krviniek, zvýšenie druhu bielych krviniek (monocyty) a bolesť v hornej časti brucha alebo spodnej časti hrudníka.

Súvisiace s chirurgickým zákrokom

S katétrom súvisiace infekcie, znížený počet červených krviniek, opuch končatín a kĺbov, predĺžené krvácanie po odstránení drenáže, znížená hladina faktora VIII a pooperačné krvné podliatiny.

Súvisiace s centrálnym venóznym katétrom (CVK)

S katétrom súvisiace infekcie, celková infekcia a lokálna krvná zrazenina v mieste zavedenia katétra.

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Reakcie s potenciálnym ohrozením života (anafylaxia) a iné alergické reakcie (precitlivosť), všeobecné poruchy (únava, nedostatok energie).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí

V klinických štúdiách neboli zaznamenané žiadne iné rozdiely vedľajších účinkov súvisiace s vekom, než vznik inhibítorov u predtým neliečených pediatrických pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ADVATE

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.

V rámci času použiteľnosti sa blister s liekom môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. V takom prípade tento liek expiruje na konci 6-mesačného obdobia alebo v deň expirácie vytlačený na blistri, čo z nich nastane skôr. Prosím, na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného obdobia uchovávaní pri izbovej teplote. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa liek nesmie vrátiť do chladničky.

Blister s liekom uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok primerane znehodnoťte.

Použite liek okamžite ako náhle sa prášok úplne rozpustí.

Po príprave roztok neochladzujte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ADVATE obsahuje

- Liečivo je alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII, ktorý sa vyrába technológiou rekombinantnej DNA). Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 250, 500, 1000, 1500, 2000 alebo 3000 IU alfaoktokogu.
- Ďalšie zložky sú manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom: 5 ml vody na injekciu.

Ako vyzerá ADVATE a obsah balenia

ADVATE je biely až sivobiely drobný prášok.

Po rozpustení je roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viedeň
Rakúsko
Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος
Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Pokyny na prípravu a podávanie

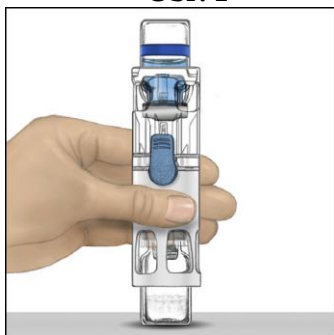
ADVATE sa nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

Dôrazne sa odporúča, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE zapísali názov a číslo šarže lieku.

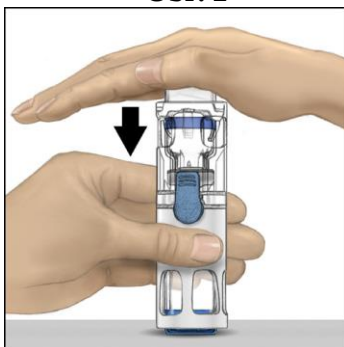
Pokyny na prípravu roztoku

- Nepoužívajte po dátume expirácie uvedenom na štítkoch a škatuli.
 - Ak viečko úplne neutesňuje blister, liek nepoužívajte.
 - Po príprave roztok neochladzujte.
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte uzavretý blister (obsahuje injekčnú liekovku s práškom a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zabudované v systéme na rekonštitúciu) z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C a 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Otvorte balenie ADVATE odlepením viečka. Vyberte systém BAXJECT III z blistra.
 4. Položte liek ADVATE na rovný povrch s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom nahor (Obr. 1). Injekčná liekovka s rozpúšťadlom má modrý prúžok. Neodstraňujte modré viečko, až kým nedostanete pokyn v ďalšom kroku.
 5. Jednou rukou pridržte liek ADVATE v systéme BAXJECT III, druhou rukou pevne pritlačte na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom, kým systém úplne nezaklapne a rozpúšťadlo nezačne prúdiť do injekčnej liekovky ADVATE (Obr. 2). Systém nenakláňajte, kým sa prenos nedokončí.
 6. Overte, že prenos rozpúšťadla je úplný. Jemne rozvrite, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

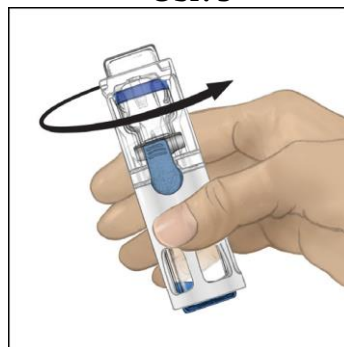
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Pokyny na podanie injekcie

Počas podávania sa vyžaduje aseptická technika.

Na podávanie použite injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.

Dôležitá poznámka:

- Nepokúšajte sa podať injekciu bez predošlého špeciálneho zaškolenia od vášho lekára alebo zdravotnej sestry.
 - Pred podaním skontrolujte pripravený roztok na pevné častice a zafarbenie (roztok má byť číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc).
Nepoužívajte ADVATE ak je roztok zakalený alebo nie je úplne rozpustený.
1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu III. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu III.
 2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu.
 3. Odpojte injekčnú striekačku.
 4. Pripojte krídelkovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Rostok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorá pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (Pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
 5. Všetok nepoužitý roztok primerane znehodnoťte.
-

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Liečba on demand (podľa potreby)

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku.

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôbiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krvácajúca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dovtedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dovtedy, kým nepominie stav ohrozenia života.
Chirurgický zákrok		
<i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba.	30 – 60	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu.
<i>Veľký</i>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30% do 60% (IU/dl).

Písomná informácia pre používateľa

ADVATE 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je ADVATE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ADVATE
3. Ako používať ADVATE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ADVATE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ADVATE a na čo sa používa

ADVATE obsahuje liečivo alfaoktokog, ľudský koagulačný faktor VIII, vyrobený technológiou rekombinantnej DNA. Faktor VIII je potrebný pri tvorbe krvných zrazenín a zastavení krvácania. U pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) chýba alebo nefunguje správne.

ADVATE sa používa na liečbu alebo prevenciu krvácania u pacientov všetkých vekových skupín s hemofiliou A (vrodená porucha krvácania spôsobená nedostatkom faktora VIII).

ADVATE sa pripravuje bez pridania akýchkoľvek ľudských alebo zvieracích bielkovín v celom procese výroby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ADVATE

Nepoužívajte ADVATE

- ak ste alergický (precitlivený) na alfaoktokog alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický (precitlivený) na myšiu alebo škrečiu bielkovinu.

Ak si týmto nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať ADVATE, obráťte sa na svojho lekára. Je potrebné aby ste informovali svojho lekára ak ste boli v minulosti liečení prípravkami s faktorom VIII, najmä vtedy ak u vás vznikli inhibítory faktora VIII, pretože existuje zvýšené riziko, že sa to zopakuje. Inhibítory sú blokujúce protilátky, ktoré pôsobia proti účinku faktora VIII a ktoré znižujú účinnosť ADVATE pri

prevencii alebo liečbe krvácania. Vznik inhibítorov je známou komplikáciou liečby hemofílie A. Ak ADVATE vaše krvácanie nezastaví, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Existuje zriedkavé riziko, že u vás môže vzniknúť anafylaktická reakcia (závažná náhla alergická reakcia) na ADVATE. Musíte rozpoznať prvotné príznaky alergických reakcií ako sú vyrážka, žihľavka, pupence, svrbenie rozšírené po celom tele, opuch pier a jazyka, ťažkosti s dýchaním, pískavé dýchanie, pocit tiesne na hrudníku, celkový pocit choroby a závrat. Tieto príznaky predstavujú prvotný prejav anafylaktického šoku, ktorého prejavy môžu ďalej zahŕňať extrémny závrat, stratu vedomia a extrémne ťažkosti s dýchaním. Ak sa vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite zastavte injekciu a spojte sa so svojim lekárom. Závažné príznaky vrátane ťažkostí s dýchaním a (takmer) mdloby vyžadujú okamžitú lekársku pomoc.

Pacienti s inhibítormi faktora VIII

Tvorba inhibítorov (protilátok) je známa komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby všetkými liekmi s faktorom VIII. Tieto inhibítory, najmä vo veľkých množstvách, zabráňujú správne účinku liečby a vy alebo vaše dieťa budete starostlivo sledovaní, či sa tieto inhibítory vytvorili. Ak u vás alebo vášho dieťaťa nebude možné krvácanie dostať pomocou lieku ADVATE pod kontrolu, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Deti a dospievajúci

Uvedené upozornenia a opatrenia sa týkajú dospelých aj detí (od 0 do 18 rokov veku).

Iné lieky a ADVATE

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

ADVATE nemá žiadny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

ADVATE obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 10 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v jednej injekčnej liekovke, to zodpovedá 0,5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých..

Nesprávna aplikácia lieku ADVATE

Nesprávnej aplikácii (injekcia do tepny alebo vedľa žily) sa treba vyhnúť, lebo sa môžu vyskytnúť mierne krátkodobé reakcie v mieste vpichu, napr. podliatina a začervenanie.

3. Ako používať ADVATE

Liečbu s ADVATE začne lekár so skúsenosťami v starostlivosti o pacientov s hemofíliou A.

Váš lekár vypočíta vašu dávku ADVATE (v medzinárodných jednotkách alebo IU), v závislosti od vášho zdravotného stavu a telesnej hmotnosti a podľa toho či je liek použitý na prevenciu alebo liečbu krvácania. Frekvencia (častosť) podávania bude závisieť na tom ako dobre bude ADVATE účinkovať vo vašom individuálnom prípade. Zvyčajne, náhradná liečba s ADVATE je celoživotná liečba.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Prevenia krvácania

Zvyčajná dávka alfaoktokogu je 20 až 40 IU na kg telesnej hmotnosti, podávaná každé 2 až 3 dni. Avšak v niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie dávkovacie intervaly alebo vyššie dávky.

Liečba krvácania

Dávka alfaoktokogu je vypočítaná v závislosti na vašej telesnej hmotnosti a požadovaných hladín faktora VIII. Požadované hladiny faktora VIII budú závisieť na závažnosti a mieste krvácania.

$$\text{Dávka IU} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadovaný vzostup faktora VIII (\% normálu)} \times 0,5$$

Ak máte dojem, že účinok ADVATE je nedostatočný, povedzte to svojmu lekárovi.

Váš lekár bude vykonávať príslušné laboratórne vyšetrenia, aby sa ubezpečil, že máte dostatočné hladiny faktora VIII. Toto je obzvlášť dôležité vtedy, ak sa máte podrobiť veľkej operácii.

Použitie u detí a dospievajúcich (od 0 do 18 rokov veku)

Dávkovanie u detí na liečbu krvácania sa nelíši od dospelých pacientov. Na prevenciu krvácania u detí mladších ako 6 rokov sa odporúčajú dávky 20 až 50 IU na kg telesnej hmotnosti 3 až 4 razy týždenne. Podávanie ADVATE u detí (intravenózne) je rovnaké ako pri podávaní u dospelých. Pri častých infúziách liekov obsahujúcich faktor VIII môže byť potrebné zavedenie centrálného venózneho katétra (CVK).

Kvôli poklesu injekčného objemu pre liek ADVATE rozpusteného v 2 ml, sa čas na reakcie z precitlivenosti počas injekcie ďalej znižuje. Počas injekcie lieku ADVATE rozpusteného v 2 ml sa preto odporúča opatrnosť, najmä u detí.

Ako sa ADVATE podáva

ADVATE zvyčajne podáva do žily (intravenózne) váš doktor alebo zdravotná sestra. ADVATE si môžete injekčne podať aj vy alebo iná vhodná osoba po náležitom zaškolení. Podrobné pokyny sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

Ak použijete viac ADVATE ako máte

Vždy používajte ADVATE presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. V prípade, že ste si podáte viac ADVATE ako je odporúčané, čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť ADVATE

Nepodávajte si injekciou dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ďalšiu injekciu si podajte ako obvykle a pokračujte tak, ako vám odporučil váš lekár.

Ak prestanete používať ADVATE

Neprestaňte používať ADVATE bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa vyskytnú **závažné, náhle alergické** (anafylaktické) **reakcie**, injekcia sa **musí okamžite zastaviť**. Ak máte niektorý z nasledujúcich prvotných príznakov alergických reakcií, musíte **ihneď kontaktovať svojho lekára**:

- vyrážka, žihľavka, pupence, svrbenie rozšírené po celom tele,
- opuch pier a jazyka,
- ťažkosti s dýchaním, pískavé dýchanie, pocit tiesne na hrudníku,

- celkový pocit choroby,
- závrat a strata vedomia.

Závažné príznaky vrátane ťažkostí s dýchaním a (takmer) mdloby vyžadujú okamžitú lekársku pomoc.

U detí, ktoré zatiaľ neboli liečené liekmi s faktorom VIII, sa inhibičné protilátky môžu vytvárať veľmi často (viac než 1 z 10 ľudí) (pozri časť 2). Riziko je však menej časté (menej ako 1 zo 100 ľudí) u pacientov, ktorí boli faktorom VIII liečení v minulosti (viac ako 150 dní od liečby). Vaše lieky alebo lieky vášho dieťaťa v takom prípade nemusia správne účinkovať a u vás alebo vášho dieťaťa sa môže objaviť trvalé krvácanie. V takom prípade musíte okamžite vyhľadať svojho lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac než 1 z 10 ľudí)
Inhibitory faktora VIII (u detí predtým neliečených liekmi s faktorom VIII).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)
Bolesť hlavy a horúčka.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)
Inhibitory faktora VIII (u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení faktorom VIII (viac než 150 dní liečby)), závrat, chrípka, mdloba, neobvyklé búšenie srdca, červené svrbivé hrčky na pokožke, nepríjemné pocity na hrudníku, podliatina v mieste injekcie, reakcia v mieste injekcie, svrbenie, zvýšené potenie, nezvyčajná chuť v ústach, návaly tepla, migréna, porucha pamäte, zimnica, hnačka, nevoľnosť, vracanie, dýchacie ťažkosti, bolesť hrdla, infekcia lymfatických ciev, bledosť kože, zápal oka, vyrážka, nadmerné potenie, opuch chodidiel a nôh, znížený počet červených krviniek, zvýšenie druhu bielych krviniek (monocyty) a bolesť v hornej časti brucha alebo spodnej časti hrudníka.

Súvisiace s chirurgickým zákrokom

S katétrom súvisiace infekcie, znížený počet červených krviniek, opuch končatín a kĺbov, predĺžené krvácanie po odstránení drenáže, znížená hladina faktora VIII a pooperačné krvné podliatiny.

Súvisiace s centrálnym venóznym katétrom (CVK)

S katétrom súvisiace infekcie, celková infekcia a lokálna krvná zrazenina v mieste zavedenia katétra.

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Reakcie s potenciálnym ohrozením života (anafylaxia) a iné alergické reakcie (precitlivenosť), všeobecné poruchy (únava, nedostatok energie).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí

V klinických štúdiách neboli zaznamenané žiadne iné rozdiely vedľajších účinkov súvisiace s vekom, než vznik inhibítorov u predtým neliečených pediatrických pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ADVATE

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

V rámci času použiteľnosti sa injekčná liekovka s práškom môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. V takom prípade tento liek expiruje na konci 6-mesačného obdobia alebo v deň expirácie vytlačený na injekčnej liekovke lieku, čo z nich nastane skôr. Prosím, na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného obdobia uchovávania pri izbovej teplote. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa liek nesmie vrátiť do chladničky.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok primerane znehodnoťte.

Použite liek okamžite ako náhle sa prášok úplne rozpustí.

Po príprave roztok neochladzujte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ADVATE obsahuje

- Liečivo je alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII, ktorý sa vyrába technológiou rekombinantnej DNA). Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 250, 500, 1000 alebo 1500 IU alfaoktokogu.
- Ďalšie zložky sú manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom: 2 ml vody na injekciu.

Ako vyzerá ADVATE a obsah balenia

ADVATE je biely až sivobiely drobný prášok.

Po rozpustení je roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Každé balenie obsahuje aj pomôcku na rozpustenie (BAXJECT II).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viedeň
Rakúsko
Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Výrobcovia

BaxaltaBelgiumManufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMA@takeda.com

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Pokyny na prípravu a podávanie

Počas prípravy roztoku a podávania sa vyžaduje aseptická technika.

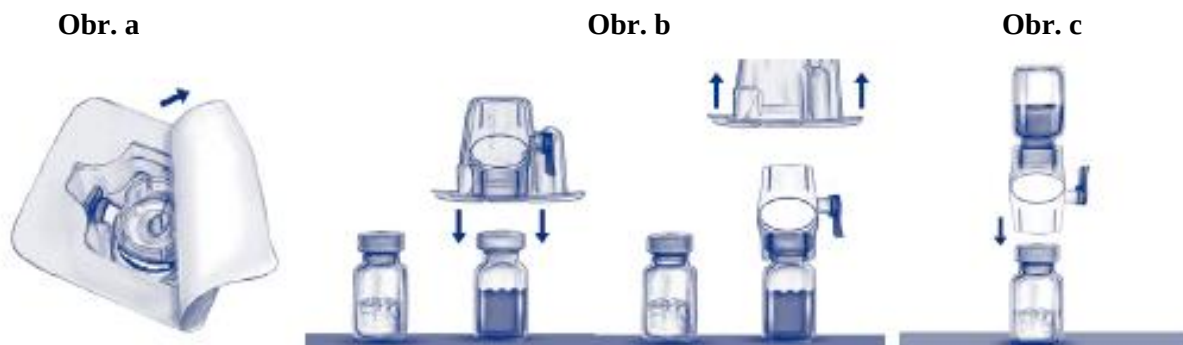
Používajte len sterilizovanú vodu na injekciu a pomôcku na rekonštitúciu, na prípravu roztoku, pribalené v každom balení ADVATE. ADVATE sa nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

Dôrazne sa odporúča, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE zapísali názov a číslo šarže lieku.

Pokyny na prípravu roztoku

- Nepoužívajte po dátume expirácie uvedenom na štítkoch a škatuli.
 - Nepoužívajte pomôcku BAXJECT II, ak je jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia ako znázorňuje symbol: .
 - Po príprave roztok neochladzujte.
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte injekčnú liekovku s práškom ADVATE a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C - 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky s práškom a uzáver z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.
 4. Očistite zátky tampónmi napustenými alkoholom. Injekčné liekovky umiestnite na rovný čistý povrch.
 5. Otvorte balenie pomôcky BaxJect II odtrhnutím papierového viečka bez toho, aby ste sa dotkli vnútrajška (Obr. a). Nevyberajte pomôcku z balenia. Nepoužívajte, ak je pomôcka BAXJECT II, jej systém sterilnej bariéry alebo jej obal poškodený alebo ukazuje akýkoľvek znak znehodnotenia.

6. Otočte balenie nahor a prepichnete zátku rozpúšťadla čírym plastovým bodcom. Uchopte balenie za jeho okraj a stiahnite balenie z BAXJECTu II (Obr. b). Neodstraňujte modré viečko z pomôcky BAXJECT II.
7. Na rekonštitúciu sa má použiť len pribalená sterilizovaná voda na injekciu a pomôcka na rekonštitúciu. S BAXJECTom II pripevneným na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom obráťte systém tak, aby bola injekčná liekovka s rozpúšťadlom navrchu. Bielym plastovým bodcom prepichnete zátku prášku ADVATE. Vákuum nasaje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky s práškom ADVATE (Obr. c).
8. Jemne rozvirkte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.



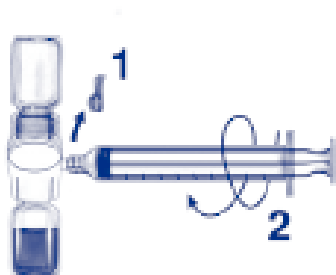
Pokyny na podanie injekcie

Na podávanie použite injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.

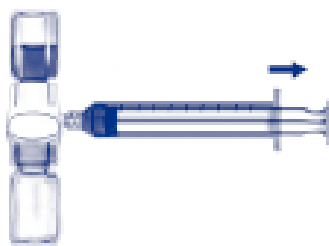
Dôležitá poznámka:

- Nepokúšajte sa podať injekciu bez predošlého špeciálneho zaškolenia od vášho lekára alebo zdravotnej sestry.
 - Pred podaním skontrolujte pripravený roztok na pevné častice a zafarbenie (roztok má byť číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc). Nepoužívajte ADVATE ak je roztok zakalený alebo nie je úplne rozpustený.
1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu II. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu II (Obr. d).
 2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu (Obr. e).
 3. Odpojte injekčnú striekačku.
 4. Pripojte krídlovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Roztok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorú pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (Pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
 5. Všetok nepoužitý roztok primerane znehodnoťte.

Obr. d



Obr. e



Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Liečba on demand (podľa potreby)

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku.

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôsobiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krvácajúca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dovtedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dovtedy, kým nepominie stav ohrozenia života.

Chirurgický zákrok <i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba. <i>Veľký</i>	30 – 60 80 – 100 (pred a po operácii)	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu. Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30% do 60% (IU/dl).
---	---	--

Písomná informácia pre používateľa

ADVATE 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ADVATE 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je ADVATE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ADVATE
3. Ako používať ADVATE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ADVATE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ADVATE a na čo sa používa

ADVATE obsahuje liečivo alfaoktokog, ľudský koagulačný faktor VIII, vyrobený technológiou rekombinantnej DNA. Faktor VIII je potrebný pri tvorbe krvných zrazenín a zastavení krvácania. U pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) chýba alebo nefunguje správne.

ADVATE sa používa na liečbu alebo prevenciu krvácania u pacientov všetkých vekových skupín s hemofiliou A (vrodená porucha krvácania spôsobená nedostatkom faktora VIII).

ADVATE sa pripravuje bez pridania akýchkoľvek ľudských alebo zvieracích bielkovín v celom procese výroby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete ADVATE

Nepoužívajte ADVATE

- ak ste alergický (precitlivený) na alfaoktokog alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste alergický (precitlivený) na myšiu alebo škrečiu bielkovinu.

Ak si týmto nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať ADVATE, obráťte sa na svojho lekára. Je potrebné aby ste informovali svojho lekára ak ste boli v minulosti liečení prípravkami s faktorom VIII, najmä vtedy ak u vás vznikli inhibítory faktora VIII, pretože existuje zvýšené riziko, že sa to zopakuje. Inhibítory sú blokujúce protilátky, ktoré pôsobia proti účinku faktora VIII a ktoré znižujú účinnosť ADVATE pri

prevencii alebo liečbe krvácania. Vznik inhibítorov je známou komplikáciou liečby hemofílie A. Ak ADVATE vaše krvácanie nezastaví, ihneď to oznámte svojmu lekárovi. Existuje zriedkavé riziko, že u vás môže vzniknúť anafylaktická reakcia (závažná náhla alergická reakcia) na ADVATE. Musíte rozpoznať prvotné príznaky alergických reakcií ako sú vyrážka, žihľavka, pupence, svrbenie rozšírené po celom tele, opuch pier a jazyka, ťažkosti s dýchaním, pískavé dýchanie, pocit tiesne na hrudníku, celkový pocit choroby a závrat. Tieto príznaky predstavujú prvotný prejav anafylaktického šoku, ktorého prejavy môžu ďalej zahŕňať extrémny závrat, stratu vedomia a extrémne ťažkosti s dýchaním. Ak sa vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite zastavte injekciu a spojte sa so svojim lekárom. Závažné príznaky vrátane ťažkostí s dýchaním a (takmer) mdloby vyžadujú okamžitú lekársku pomoc.

Pacienti s inhibítormi faktora VIII

Tvorba inhibítorov (protilátok) je známa komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby všetkými liekmi s faktorom VIII. Tieto inhibítory, najmä vo veľkých množstvách, zabráňujú správne účinku liečby a vy alebo vaše dieťa budete starostlivo sledovaní, či sa tieto inhibítory vytvoria. Ak u vás alebo vášho dieťaťa nebude možné krvácanie dostať pomocou lieku ADVATE pod kontrolu, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Deti a dospievajúci

Uvedené upozornenia a opatrenia sa týkajú dospelých aj detí (od 0 do 18 rokov veku).

Iné lieky a ADVATE

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

ADVATE nemá žiadny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

ADVATE obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať ADVATE

Liečbu s ADVATE začne lekár so skúsenosťami v starostlivosti o pacientov s hemofiliou A.

Váš lekár vypočíta vašu dávku ADVATE (v medzinárodných jednotkách alebo IU), v závislosti od vášho zdravotného stavu a telesnej hmotnosti a podľa toho či je liek použitý na prevenciu alebo liečbu krvácania. Frekvencia (častosť) podávania bude závisieť na tom ako dobre bude ADVATE účinkovať vo vašom individuálnom prípade. Zvyčajne, náhradná liečba s ADVATE je celoživotná liečba.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Prevencia krvácania

Zvyčajná dávka alfaoktokogu je 20 až 40 IU na kg telesnej hmotnosti, podávaná každé 2 až 3 dni. Avšak v niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie dávkovacie intervaly alebo vyššie dávky.

Liečba krvácania

Dávka alfaoktokogu je vypočítaná v závislosti na vašej telesnej hmotnosti a požadovaných hladín faktora VIII. Požadované hladiny faktora VIII budú závisieť na závažnosti a mieste krvácania.

Dávka IU = telesná hmotnosť (kg) x požadovaný vzostup faktora VIII (% normálu) x 0,5

Ak máte dojem, že účinok ADVATE je nedostatočný, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár bude vykonávať príslušné laboratórne vyšetrenia, aby sa ubezpečil, že máte dostatočné hladiny faktora VIII. Toto je obzvlášť dôležité vtedy, ak sa máte podrobiť veľkej operácii.

Použitie u detí a dospievajúcich (od 0 do 18 rokov veku)

Dávkovanie u detí na liečbu krvácania sa nelíši od dospelých pacientov. Na prevenciu krvácania u detí mladších ako 6 rokov sa odporúčajú dávky 20 až 50 IU na kg telesnej hmotnosti 3 až 4 razy týždenne. Podávanie ADVATE u detí (intravenózne) je rovnaké ako pri podávaní u dospelých. Pri častých infúziách liekov obsahujúcich faktor VIII môže byť potrebné zavedenie centrálného venózneho katétra (CVK).

Ako sa ADVATE podáva

ADVATE zvyčajne podáva do žily (intravenózne) váš doktor alebo zdravotná sestra. ADVATE si môžete injekčne podať aj vy alebo iná vhodná osoba po náležitom zaškolení. Podrobné pokyny sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

Ak použijete viac ADVATE ako máte

Vždy používajte ADVATE presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. V prípade, že ste si podáte viac ADVATE ako je odporúčané, čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť ADVATE

Nepodávajte si injekciou dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ďalšiu injekciu si podajte ako obvykle a pokračujte tak, ako vám odporučil váš lekár.

Ak prestanete používať ADVATE

Neprestaňte používať ADVATE bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa vyskytnú **závažné, náhle alergické (anafylaktické) reakcie**, injekcia sa **musí okamžite zastaviť**. Ak máte niektorý z nasledujúcich prvotných príznakov alergických reakcií, musíte **ihneď kontaktovať svojho lekára**:

- vyrážka, žihľavka, pupence, svrbenie rozšírené po celom tele,
- opuch pier a jazyka,
- ťažkosti s dýchaním, pískavé dýchanie, pocit tiesne na hrudníku,
- celkový pocit choroby,
- závrat a strata vedomia.

Závažné príznaky vrátane ťažkostí s dýchaním a (takmer) mdloby vyžadujú okamžitú lekársku pomoc.

U detí, ktoré zatiaľ neboli liečené liekmi s faktorom VIII, sa inhibičné protilátky môžu vytvárať veľmi často (viac než 1 z 10 ľudí) (pozri časť 2). Riziko je však menej časté (menej ako 1 zo 100 ľudí) u pacientov, ktorí boli faktorom VIII liečení v minulosti (viac ako 150 dní od liečby). Vaše lieky alebo lieky vášho dieťaťa v takom prípade nemusia správne účinkovať a u vás alebo vášho dieťaťa sa môže objaviť trvalé krvácanie. V takom prípade musíte okamžite vyhľadať svojho lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac než 1 z 10 ľudí)

Inhibitory faktora VIII (u detí predtým neliečených liekmi s faktorom VIII).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)
Bolesť hlavy a horúčka.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

Inhibítory faktora VIII (u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení faktorom VIII (viac než 150 dní liečby)), závrat, chrípka, mdloba, neobvyklé búšenie srdca, červené svrbíace hrčky na pokožke, nepríjemné pocity na hrudníku, podliatina v mieste injekcie, reakcia v mieste injekcie, svrbenie, zvýšené potenie, nezvyčajná chuť v ústach, návaly tepla, migréna, porucha pamäte, zimnica, hnačka, nevoľnosť, vracanie, dýchacie ťažkosti, bolesť hrdla, infekcia lymfatických ciev, bledosť kože, zápal oka, vyrážka, nadmerné potenie, opuch chodidiel a nôh, znížený počet červených krviniek, zvýšenie druhu bielych krviniek (monocyty) a bolesť v hornej časti brucha alebo spodnej časti hrudníka.

Súvisiace s chirurgickým zákrokom

S katétrom súvisiace infekcie, znížený počet červených krviniek, opuch končatín a kĺbov, predĺžené krvácanie po odstránení drenáže, znížená hladina faktora VIII a pooperačné krvné podliatiny.

Súvisiace s centrálnym venóznym katétrom (CVK)

S katétrom súvisiace infekcie, celková infekcia a lokálna krvná zrazenina v mieste zavedenia katétra.

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Reakcie s potenciálnym ohrozením života (anafylaxia) a iné alergické reakcie (precitlivosť), všeobecné poruchy (únava, nedostatok energie).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí

V klinických štúdiách neboli zaznamenané žiadne iné rozdiely vedľajších účinkov súvisiace s vekom, než vznik inhibítorov u predtým neliečených pediatrických pacientov (PUP) a komplikácie súvisiace s katétrom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ADVATE

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).
Neuchováajte v mrazničke.

V rámci času použiteľnosti sa blister s liekom môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) počas jedného obdobia nepresahujúceho 6 mesiacov. V takom prípade tento liek expiruje na konci 6-mesačného obdobia alebo v deň expirácie vytlačený na blistri, čo z nich nastane skôr. Prosím, na balenie lieku zaznamenajte dátum konca 6-mesačného obdobia uchovávaní pri izbovej teplote. Po uchovávaní pri izbovej teplote sa liek nesmie vrátiť do chladničky.

Blister s liekom uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok primerane znehodnoťte.

Použite liek okamžite ako náhle sa prášok úplne rozpustí.

Po príprave roztok neochladzujte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ADVATE obsahuje

- Liečivo je alfaoktokog (ľudský koagulačný faktor VIII, ktorý sa vyrába technológiou rekombinantnej DNA). Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 250, 500, 1000 alebo 1500 IU alfaoktokogu.
- Ďalšie zložky sú manitol, chlorid sodný, histidín, trehalóza, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutatión (redukovaný).

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom: 2 ml vody na injekciu.

Ako vyzerá ADVATE a obsah balenia

ADVATE je biely až sivobiely drobný prášok.

Po rozpustení je roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Viedeň
Rakúsko
Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Výrobcovia

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Takeda Pharma A/S

Malta

Drugsales Ltd

Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Pokyny na prípravu a podávanie

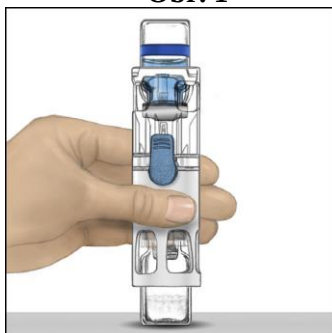
ADVATE sa nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

Dôrazne sa odporúča, aby sa pri každom podávaní lieku ADVATE zapísali názov a číslo šarže lieku.

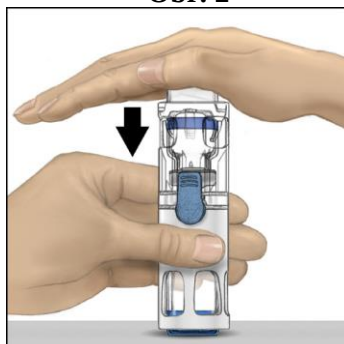
Pokyny na prípravu roztoku

- Nepoužívajte po dátume expirácie uvedenom na štítkoch a škatuli.
 - Ak viečko nie je úplne utesnené na blistri, liek nepoužívajte.
 - Po príprave roztok neochladzujte.
1. Ak je liek ešte uchovávaný v chladničke, vyberte uzavretý blister (obsahuje injekčnú liekovku s práškom a injekčnú liekovku s rozpúšťadlom zabudované v systéme na rekonštitúciu) z chladničky a zohrejte ich na izbovú teplotu (medzi 15 °C a 25 °C).
 2. Dôkladne si umyte ruky s použitím mydla a teplej vody.
 3. Otvorte balenie ADVATE odlepením viečka. Vyberte systém BAXJECT III z blistra.
 4. Položte liek ADVATE na rovný povrch s injekčnou liekovkou s rozpúšťadlom nahor (Obr. 1). Injekčná liekovka s rozpúšťadlom má modrý prúžok. Neodstraňujte modré viečko, až kým nedostanete pokyn v ďalšom kroku.
 5. Jednou rukou pridržiňte liek ADVATE v systéme BAXJECT III, druhou rukou pevne pritlačte na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom, kým systém úplne nezaklapne a rozpúšťadlo nezačne prúdiť do injekčnej liekovky ADVATE (Obr. 2). Systém nenakláňajte, kým sa prenos nedokončí.
 6. Overte, že prenos rozpúšťadla je úplný. Jemne rozvirkte, kým sa všetka látka nerozpustí. Uistite sa, že prášok ADVATE je úplne rozpustený, inak neprejde všetok pripravený roztok cez filter pomôcky. Liek sa rozpúšťa rýchlo (zvyčajne za menej ako 1 minútu). Po príprave má byť roztok číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc.

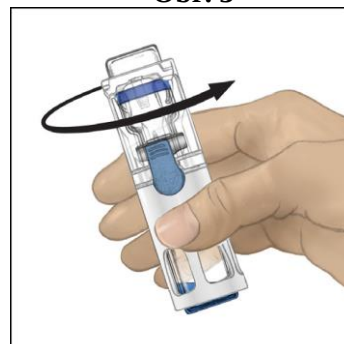
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Pokyny na podanie injekcie

Počas podávania sa vyžaduje aseptická technika.

Na podávanie použite injekčnú striekačku s konektorom luer-lock.

Dôležitá poznámka:

- Nepokúšajte sa podať injekciu bez predošlého špeciálneho zaškolenia od vášho lekára alebo zdravotnej sestry.
 - Pred podaním skontrolujte pripravený roztok na pevné častice a zafarbenie (roztok má byť číry, bezfarebný a bez cudzorodých častíc).
Nepoužívajte ADVATE ak je roztok zakalený alebo nie je úplne rozpustený.
1. Odstráňte modré viečko z BAXJECTu III. **Nenasajte vzduch do injekčnej striekačky.** Pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTu III.
 2. Prevráťte systém (injekčná liekovka s pripraveným roztokom má byť hore). Natiahnite pripravený roztok do injekčnej striekačky pomalým vytiahnutím piestu smerom dozadu.
 3. Odpojte injekčnú striekačku.
 4. Pripojte krídelkovú ihlu na injekčnú striekačku. Injektujte intravenózne. Rostok sa má podávať pomaly, rýchlosťou ktorá pacientovi najviac vyhovuje a nepresahuje 10 ml za minútu. Pulzová frekvencia sa má zmerať pred podaním ADVATE a počas jeho podávania. Ak dôjde k významnému vzostupu, zníženie rýchlosti podávania alebo dočasné prerušenie podávania zvyčajne postačí na to, aby príznaky rýchlo vymizli (Pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
 5. Všetok nepoužitý roztok primerane znehodnoťte.
-

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Liečba on demand (podľa potreby)

V prípade nasledujúcich krvácajúcich príhod aktivita faktora VIII nemá počas zodpovedajúceho obdobia klesnúť pod danú hladinu aktivity v plazme (v % normálu alebo IU/dl). Ako návod na dávkovanie pri krvácaní alebo pri chirurgických zákrokoch možno použiť nasledovnú tabuľku.

Dávka a frekvencia podávania sa majú v jednotlivých prípadoch prispôbiť klinickej odpovedi. Za určitých okolností (napr. prítomnosť nízkeho titra inhibítora) môžu byť potrebné vyššie dávky ako dávky vypočítané podľa vzorca.

Stupeň krvácania/Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (% alebo IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/dĺžka trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo krvácanie v ústnej dutine.	20 – 40	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým krvácajúca príhoda, súdiac podľa bolesti, nepominie alebo kým nedôjde k zahojeniu.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm.	30 – 60	Opakujte injekcie každých 12 až 24 hodín (8 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) počas 3 – 4 dní alebo dlhšie až dotedy, kým bolesť nepominie alebo kým sa neobnoví funkčnosť.
Život ohrozujúce krvácania.	60 – 100	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 12 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), až dotedy, kým nepominie stav ohrozenia života.
Chirurgický zákrok		
<i>Malý</i> Vrátane extrakcie zuba.	30 – 60	Každých 24 hodín (12 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov) najmenej 1 deň, kým nedôjde k zahojeniu.
<i>Veľký</i>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekcie každých 8 až 24 hodín (6 až 24 hodín u pacientov mladších ako 6 rokov), do adekvátneho zahojenia rán, potom pokračujte v terapii najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30% do 60% (IU/dl).